



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123867** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)

C07J 63/00

C12N 9/50 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

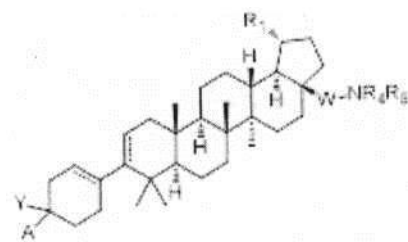
(21) Номер заявки:	а 2018 08249	(72) Винахідник(и):	Чень Цзе (US), Чень Янь (US), Дікер Айра Б. (US), Гарц Річард А (US), Мінвелл Ніколас А (US), Новіцка-Санс Беата (померла) (US), Реґейро-Рен Аліша (US), Сіт Сін-Юень (US), Сінь Нюй (US), Свідорські Джейкоб (US), Венейблз Брайан Лі (US)
(22) Дата подання заявки:	02.02.2017	(73) Володілець (володільці):	ВІІВ ГЕЛСКЕР ЮК (№ 5) ЛІМІТЕД, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	17.06.2021	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/291,298	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2015157483 A1, 15.10.2015 WO 2014123889 A1, 14.08.2014
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.02.2016		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.10.2018, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	16.06.2021, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2017/050568, 02.02.2017		

(54) С-3 ТА С-17 МОДИФІКОВАНІ ТРИТЕРПЕНОЇДИ ЯК ВІЛ-1 ІНГІБІТОРИ

(57) Реферат:

Представленими є сполуки, які мають властивості лікарського засобу та біологічного впливу, їх фармацевтичні композиції та способи їх застосування. Зокрема, похідні бетулінової кислоти, які мають унікальну протівірусну активність, надаються як інгібітори ВІЛ-дозрівання, де сполуки є представленими формулою I:

UA 123867 C2



Формула I.

Дані сполук є корисними для лікування ВІЛ та СНІД.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Винахід стосується нових сполук прийнятних проти ВІЛ та, більш конкретно, сполук, похідних бетулінової кислоти та інших сполук, які є прийнятними як інгібітори дозрівання ВІЛ, та фармацевтичних композицій, які їх містять, а також способів їх отримання.

5 ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

ВІЛ-1 (вірус імунodefіциту людини -1) інфекція залишається основною медичною проблемою, причому за оцінками на кінець 2010 року по всьому світу було інфіковано 45-50 мільйонів чоловік. Кількість випадків ВІЛ та СНІД (синдром набутого імунodefіциту) швидко зростає. В 2005 доповідалось про приблизно 5,0 мільйонів нових інфікованих, та 3,1 мільйона людей померло від СНІД. На даний час доступні лікарські засоби для лікування ВІЛ включають інгібітори нуклеозидної зворотної транскриптази (RT) або схвалені комбінації монотаблеток, таких як: зидовудин (або AZT, або RETROVIR®), диданозин (або VIDEX®), ставудин (або ZERIT®), ламівудин (або 3TC, або EPVIR®), зальцитабін (або DDC, або BILID®), абакавіру сукцинат (або ZIAGEN®), тенофовір дизопроксил фумаратна сіль (або VIREAD®), емтрицитабін (або FTC-EMTRIVA®), COMBIVIR® (містить -3TC плюс AZT), TRIZIVIR® (містить абакавір, ламівудин та зидовудин), EPZICOM® (містить абакавір та ламівудин), TRUVADA® (містить VIREAD® та EMTRIVA®); інгібітори ненуклеозидної зворотної транскриптази: невірапін (або VIRAMUNE®), делавірдин (або RESCRIPTOR®) та ефавіренц (або SUSTIVA®), ATRIPLA® (TRUVADA®+SUSTIVA®), та етарвірін, та інгібітори пептидоміметичної протеази або схвалені препарати: саквінавір, індинавір, ритонавір, нелфінавір, ампренавір, лопінавір, KALETRA® (лопінавір та ритонавір), дарунавір, атазанавір (REYATAZ®) та типранавір (APTIVUS®) та кобіцистат, та інгібітори інтеграли, такі як ралтегравір (ISENRESS®), та інгібітори входу, такі як енфувіртид (T-20) (FUZEON®) та маравірок (SELZENTRY®).

Кожен з даних лікарських засобів може лише тимчасово стримувати реплікацію вірусу, якщо використовується самостійно. Однак, при застосуванні в комбінації дані лікарські засоби мають значний вплив на розвиток віремії та захворювання. Фактично, нещодавно було задокументовано значне скорочення смертності серед хворих на СНІД, як наслідок широкого застосування комбінованої терапії. Однак, незважаючи на ці вражаючі результати, від 30 до 50% пацієнтів в кінцевому підсумку можуть зазнають невдачі при застосуванні комбінація лікарських засобів. Недостатня ефективність лікарського засобу, невідповідність, обмежене проникнення тканин та обмеження конкретного лікарського засобу в певних типах клітин (наприклад, більшість аналогів нуклеозиду не можуть бути фосфорильовані у клітинах, що відпочивають), може призвести до неповного пригнічення чутливих вірусів. Крім того, високий коефіцієнт реплікації та швидкий оборот ВІЛ-1 у поєднанні із частим включенням мутацій призводить до виникнення резистентних до лікарських засобів варіантів та невдач лікування при наявності неефективних концентрацій лікарського засобу. Тому існує потреба в нових анти-ВІЛ агентах, які демонструють різні схеми резистентності, та сприятливі фармакокінетичні профілі, а також профілі безпечності, щоб забезпечити більше варіантів лікування. Покращені інгібітори злиття ВІЛ та антагоністи спів рецептора входу ВІЛ є двома прикладами нових анти-ВІЛ агентів, які далі вивчаються низкою дослідників.

Інгібітори приєднання ВІЛ є ще одним підкласом антивірусних сполук, які зв'язуються з поверхневим глікопротеїном gp120 ВІЛ, та перешкоджає взаємодії між поверхневим протеїном gp120 та CD4 рецептором клітини-господаря. Таким чином, вони перешкоджають ВІЛ приєднуватися до людської CD4 Т-клітини, та блокувати ВІЛ-реплікацію на першій стадії життєвого циклу ВІЛ. Властивості інгібіторів приєднання ВІЛ були покращені, прагнучи отримати сполуки з максимальною застосованістю та ефективністю як антивірусні агенти. Зокрема, в патентах США №№ U.S. 7,354,924 та U.S. 7,745,625 зазначено ілюстративні інгібітори приєднання ВІЛ.

Інший виникаючий клас сполук для лікування ВІЛ називають інгібіторами дозрівання ВІЛ. Дозрівання є останньою з аж до 10 або більше стадій в реплікації ВІЛ або в життєвому циклі ВІЛ, в якому ВІЛ стає інфекційним, як наслідок декількох ВІЛ подій розщеплення, опосередкованого протеазою в gag-протеїні, що в кінцевому підсумку призводить до вивільнення капсидного (CA) протеїну. Інгібітори дозрівання перешкоджають ВІЛ капсиду від властивого йому збирання та дозрівання, від формування захисного зовнішнього шару або від виникнення з клітин людини. Замість цього, продукуються неінфекційні віруси, запобігаючи наступні цикли ВІЛ інфекції.

Деякі похідні бетулінової кислоти, як зараз було показано, демонструють потенційну анти-ВІЛ активність як інгібіторів дозрівання ВІЛ. Наприклад, US 7,365,221 розкриває моноацильований бетулін та похідні дигідробетуліну, та їх застосування як анти-ВІЛ агентів. Як обговорювалось в 'посиланні 221, естерифікація бетулінової кислоти (1) з певними заміщеними ацильними групами, такими як 3',3'-диметилглутарильні та 3',3'-диметилсукцинільні групи,

давала похідні, які мають підвищену активність (Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). Ацильовані похідні бетулінової кислоти та дигідробетулінової кислоти, які представляють собою потенційні анти-ВІЛ агенти, є також описаними в патенті США № 5,679,828. Естерифікація гідроксилу на 3 карбоні бетуліну бурштиновою кислотою також дає сполуку, здатну інгібувати активність ВІЛ-1 (Pokrovskii, A. G., et al., «Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity,» Khimiya v Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, No. 3, pp. 485-491 (2001) (реферат англійською мовою).

Інші посилання щодо застосування в лікуванні ВІЛ інфекції сполуками, похідними бетулінової кислоти включають US 2005/0239748 та US 2008/0207573, а також WO2006/053255, WO2009/100532 та WO2011/007230.

Одна сполука дозрівання ВІЛ, яка була розроблена, була ідентифікована як бевіримат або RA-457, хімічна формула $C_{36}H_{56}O_6$ та назва за IUPAC 3 β -(3-карбокси-3-метилбутаноїлокси) люп-20(29)-ен-28-ва кислота.

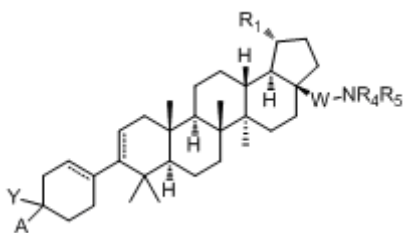
Посилання також робиться в даному документі на заявки Bristol-Myers Squibb з назвою «МОДИФІКОВАНІ С-3 ПОХІДНІ БЕТУЛІНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ІНГІБІТОРИ ДОЗРІВАННЯ ВІЛ» USSN 13/151,706, подана 2 червня 2011 року (зараз U.S. 8,754,068) та «С-28 АМІДИ МОДИФІКОВАНИХ С-3 ПОХІДНИХ БЕТУЛІНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ІНГІБІТОРИ ДОЗРІВАННЯ ВІЛ» USSN 13/151,722, подана 2 червня 2011 року (зараз U.S. 8,802,661). Посилання також робиться на заявку з назвою «С-28 АМІНИ С-3 МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ БЕТУЛІНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ІНГІБІТОРИ ДОЗРІВАННЯ ВІЛ» USSN 13/359,680, подана 27 січня, 2012 року (зараз U.S. 8,748,415). Крім того, посилання робиться на заявку з назвою «С-17 та С-3 МОДИФІКОВАНІ ТРИТЕРПЕНОЇДИ З АКТИВНІСТЮ ІНГІБІТОРА ДОЗРІВАННЯ ВІЛ» USSN 13/359,727 подана 27 січня 2012 року (зараз U.S. 8,846,647). Крім того, посилання також робиться на заявку «С-3 ЦИКЛОАЛКЕНІЛЬНІ ТРИТЕРПЕНОЇДИ З АКТИВНІСТЮ ІНГІБІТОРА ДОЗРІВАННЯ ВІЛ» подана USSN 13/760,726 6 лютого 2013 року (зараз U.S. 8,906,889), а також заявку з назвою «ТРИТЕРПЕНОЇДИ З АКТИВНІСТЮ ІНГІБІТОРА ДОЗРІВАННЯ ВІЛ» USSN 14/682,179 подана 9 квітня 2015 року.

Те, що на даний час є потрібним в галузі, - це нові сполуки, які корисні як інгібітори дозрівання ВІЛ, а також нові фармацевтичні композиції, які містять ці сполуки. Зокрема, необхідними є нові сполуки, які будуть ефективними проти виникаючих генотипічних ВІЛ-мутантів.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Винахід стосується сполук формули I нижче, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, їх фармацевтичні препарати, та їх застосування у пацієнтів, які страждають від або сприйнятливі до вірусу, такого як ВІЛ. Сполуки Формули I представляють собою ефективні антивірусні агенти, особливо як інгібітори ВІЛ. Вони є корисними для лікування ВІЛ та СНІД.

Один варіант здійснення представленого винаходу є спрямованим на сполуку формули I, її включаючи фармацевтично прийнятні солі:



Формула I;

де R_1 - ізопропеніл або ізопропіл;

A - $-C_{1-6}$ алкіл-OR₀;

де R₀ - гетероарил-Q₀;

Q₀ вибирають з групи з -H, -CN, $-C_{1-6}$ алкілу, -COOH, -Ph, $-OC_{1-6}$ алкілу, -галогену, -CF₃,

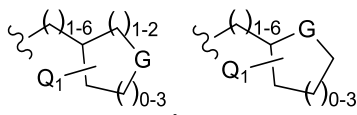
Y вибирають з групи з $-COOR_2$, $-C(O)NR_2SO_2R_3$, $-C(O)NHSO_2NR_2R_2$, $-SO_2NR_2C(O)R_2$, тетразолу та -CONHON;

R₂ - -H, $-C_{1-6}$ алкіл, -заміщений алкілом C_{1-6} алкіл або -заміщений арилом C_{1-6} алкіл;

W відсутній, або є $-CH_2-$ або $-CO-$;

R₃ - -H, $-C_{1-6}$ алкіл або -заміщений алкілом C_{1-6} алкіл;

R₄ вибирають з групи з -H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{3-6} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ заміщеного $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл-Q₁, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{3-6} циклоалкіл-Q₁, арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, -COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂, та



де G вибирають з групи з $-O-$, $-SO_2-$ та $-NR_{12}-$;

де Q₁ вибирають з групи з -C₁₋₆ алкілу, - C₁₋₆ флуоралкілу, гетероарили, заміщеного гетероарили, галогену, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ та -SO₂R₇;

5 R₅ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілом алкілу, -C₁₋₆ алкіл-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ та -SO₂NR₂R₂;

за умови, що R_4 або R_5 не є $-COR_6$, коли W - $-CO-$;

крім того, за умови, що тільки один з R₄ або R₅ вибирають з групи 3-COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ та -SO₂NR₂R₂;

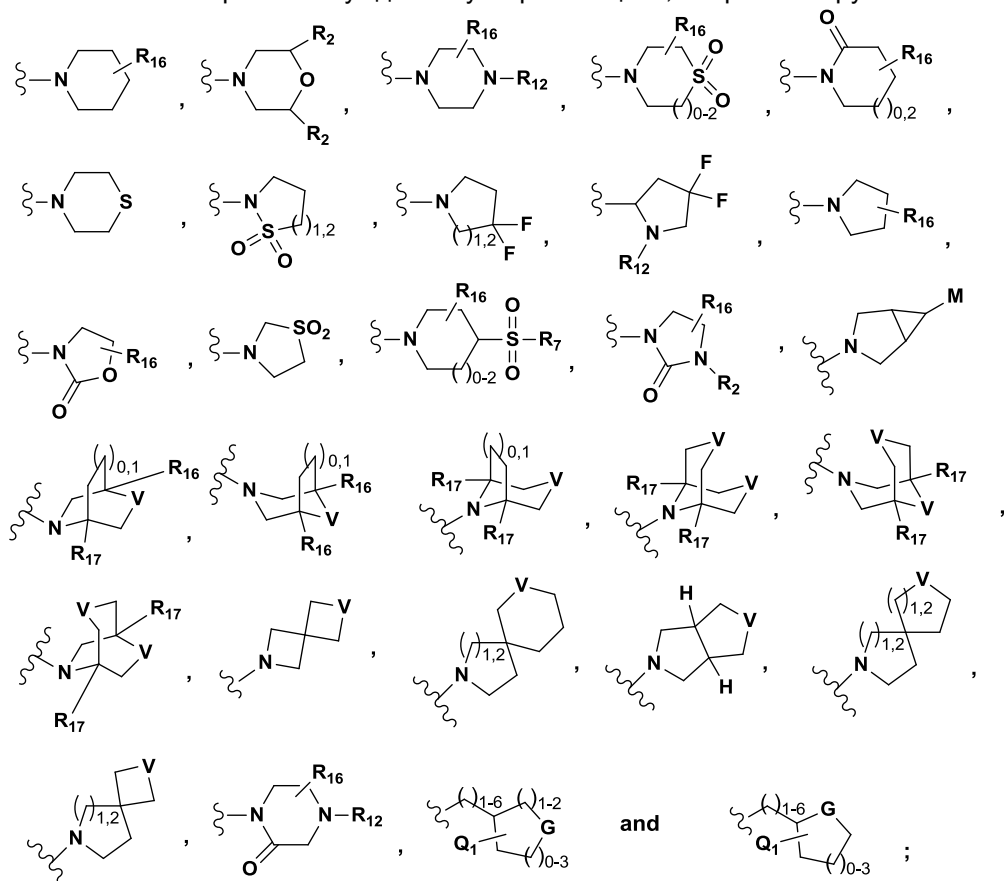
10 R₆ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ алкіл-заміщеного алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -C₃₋₆ заміщеного циклоалкіл-Q₂, -C₁₋₆ алкіл-Q₂, -C₁₋₆ алкіл-заміщеного алкіл-Q₂, -C₃₋₆ циклоалкіл-Q₂, арил-Q₂, -NR₁₃R₁₄, та -OR₁₅;

де Q₂ вибирають з групи з арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, та -CONHSO₂NR₂R₂;

15 R₇ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -CF₃, арилу, та гетероарилу;

R₈ та R₉ незалежно вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу, арилу, гетероарилу, заміщеного арилу, заміщеного гетероарилу, -C₁₋₆ алкіл-Q₂, та -COOR₃.

або R_8 та R_9 взяті разом із сусіднім N утворюють цикл, вибраний з групи 3:



М вибирають з групи з $-R_{15}$, $-\text{SO}_2R_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2R_2$, $-\text{OH}$ та $-\text{NR}_2R_{12}$:

У вибирають з групи з $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{O}-$ та $-\text{NR}_{12}-$;

за умови, що тільки один з R_8 або R_9 може бути $-\text{COOR}_3$;

25 R₁₀ та R₁₁ незалежно вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу та -C₃₋₆ циклоалкілу;

R₁₂ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -заміщеного алкілом C₁₋₆ алкілу, -CONR₂R₂, -SO₂R₃, та -SO₂NR₂R₂:

R₁₃ та R₁₄ незалежно вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу, -C₁₋₆ алкіл-Q₃, -C₁₋₆ алкіл-C₃₋₆ циклоалкіл-Q₃, та C₁₋₆ заміщеного алкіл-Q₃;

Q₃ вибирають з групи з гетероарилу, заміщеного гетероарилу, -NR₂R₁₂, -CONR₂R₂, -COOR₂, -OR₂, та -SO₂R₃;

R₁₅ вибирають з групи з -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу, -C₁₋₆ алкіл-Q₃, -C₁₋₆ алкіл-C₃₋₆ циклоалкіл-Q₃ та -C₁₋₆ заміщеного алкіл-Q₃;

5 R₁₆ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -NR₂R₂, та -COOR₂;

за умови, що коли V представляє собою -NR₁₂-; R₁₆ не є -NR₂R₂; та

R₁₇ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкіл, -COOR₃, та арил.

В наступному варіанті здійснення, передбаченим є спосіб лікування ссавців, інфікованих вірусом, зокрема, де зазначений вірус є ВІЛ, який включає введення зазначеному ссавцю
10 антивірусної ефективної кількості сполуки, яку вибирають з групи сполук формули I, та одного або декількох фармацевтично прийнятних носіїв, ексципієнтів або розріджувачів. Необов'язково, сполука формули I може вводитись в комбінації з антивірусною ефективною кількістю іншого агента для лікування СНІД, вибраного з групи, яка складається з: (a) антивірусного СНІД агента; (b) протиінфекційного агента; (c) імуномодулятора; та (d) іншого
15 інгібітора входу ВІЛ.

Інший варіант здійснення винаходу представляє собою фармацевтичну композицію, яка включає одну або декілька сполук формули I, та один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, ексципієнтів, та/або розріджувачів; та необов'язково в комбінації з іншим агентом для лікування СНІД, вибраним з групи, яка складається з: (a) антивірусного СНІД агента; (b) протиінфекційного агента; (c) імуномодулятора; та (d) іншого інгібітора входу ВІЛ.
20

В іншому варіанті здійснення винаходу передбаченим в даному документі є один або декілька способів отримання сполук формули I.

Крім того, передбаченими в даному документі є проміжні сполуки, використовувані для отримання сполук формули I за даним документом.

25 Представлений винахід є спрямованим на ці, а також інші важливі завершення, описані далі в даному документі.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВАРИАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ

Як використовується в даному документі, форми однини включають посилання на множину, якщо контекстом чітко не диктується інше.

30 Оскільки сполуки за винаходом можуть мати асиметричні центри та, таким чином, існувати як суміші діастереомерів, представлений винахід включає індивідуальні діастереоізомерні форми сполук формули I на додаток до їх сумішей.

Визначення

35 Якщо інше спеціально не зазначено будь-де ще в заявці, то в даному документі може використовуватися один або декілька з наступних термінів, та вони будуть мати наступні значення:

«Н» стосується гідрогену, включаючи його ізотопи, такі як дейтерій.

Термін «C₁₋₆ алкіл», як використовується в даному документі та у формулі винаходу (якщо не зазначено інше), означає алкільні групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом, такі як метил,
40 етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, аміл, гексил та подібні.

«C₁–C₄ флуоралкіл» стосується F-заміщеного C₁–C₄ алкілу, в якому щонайменше один атом Н є заміщеним на атом F, та кожен атом Н може бути незалежно заміщеним на атом F;

«Галоген» або «атом галогену» стосується хлору, бром, йоду або фтору.

«Арильна» або «Ar» група стосується всіх карбонових моноциклічних або анельованих
45 кільцевих поліциклічних (тобто, кільця, які поділяють сусідні пари атомів карбону) груп, які мають повністю кон'юговану пі-електронну систему. Приклади, без обмеження, арильних груп включають феніл, нафталеніл та антраценіл. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли заміщені, група(и) замісників переважно представляють собою один або декілька, вибраних з алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, гідрокси,
50 алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероаліциклокси, тіогідрокси, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероаліциклокси, ціано, галогену, нітро, карбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, С-амідо, N-амідо, С-карбокси, О-карбокси, сульфінілу, сульфонілу, сульфонамідо, тригалогенметил, уреїдо, аміно та -NR^xR^y, де R^x та R^y незалежно вибирають з групи, яка складається з гідрогену, алкілу, циклоалкілу, арилу, карбонілу, С-карбокси, сульфонілу,
55 тригалогенметилу, та, комбіновані, п'яти- або шести-членне гетероаліциклільне кільце.

«Гетероарильна» група стосується моноциклічних або анельованих кільцевих (тобто, кільця, які поділяють сусідні пари атомів карбону) груп, які мають в кільці(ях) один або декілька атомів, вибраних з групи, яка складається з нітрогену, кисню та сульфуру та, крім того, які мають повністю кон'юговану пі-електронну систему. Якщо не зазначено інше, гетероарильна група
60 може бути приєднана або через атом карбону або атом нітрогену в межах гетероарильної

групи. Слід зазначити, що термін гетероарил є призначеним, щоб охоплювати N-оксид батьківського гетероарилу, якщо такий N-оксид є хімічно можливим, як є відомим в рівні техніки. Приклади, без обмеження, гетероарильних груп включають фурил, тієніл, бензотієніл, тіазоліл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, бензотіазоліл, триазоліл, тетразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, піраніл, тетрагідропіраніл, піразоліл, піридил, піримідиніл, хінолініл, ізохінолініл, пуриніл, карбазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індоліл, ізоіндоліл, піразиніл, діазиніл, піразиніл, триазиніл, тетразиніл, та тетразоліл. Коли заміщені, група(и) замісників переважно представляють собою один або декілька, вибраних з алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероаліциклокси, тіоалкокси, тіогідрокси, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероаліциклокси, ціано, галогену, нітро, карбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, С-амідо, N-амідо, С-карбоксі, О-карбоксі, сульфінілу, сульфонілу, сульфонамідо, тригалогенметилу, уреїдо, аміно, та $-NR^xR^y$, де R^x та R^y є такими, як визначено вище.

«Гетероаліциклічна» група стосується моноциклічних або анельованої кільцевої групи, яка має в кільці(ях) один або декілька атомів, вибраних з групи, яка складається з нітрогену, оксигену та сульфору. Кільця вибирають з тих, які забезпечують стабільне розподілення зв'язків, не є призначеними охоплювати системи, які не будуть існувати. Кільця також можуть мати один або декілька подвійних зв'язків. Однак, кільця не мають повністю кон'югованої пі-електронної системи. Приклади, без обмеження, гетероаліциклічних груп включають азетидиніл, піперидил, піперазиніл, імідазолініл, тіазолідиніл, 3-піролідін-1-іл, морфолініл, тіоморфолініл та його S оксиди та тетрагідропіраніл. Коли заміщені, група(и) замісників переважно представляють собою один або декілька, вибраних з алкілу, циклоалкілу арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероаліциклокси, тіогідрокси, тіоалкокси, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероаліциклокси, ціано, галогену, нітро, карбонілу, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, С-тіоамідо, N-амідо, С-карбоксі, О-карбоксі, сульфінілу, сульфонілу, сульфонамідо, тригалогенметансульфонамідо, тригалогенметансульфонілу, силілу, гуанілу, гуанідино, уреїдо, фосфонілу, аміно та $-NR^xR^y$, де R^x та R^y є такими, як визначено вище.

«Алкільна» група стосується насиченого аліфатичного вуглеводню, включаючи групи з лінійним ланцюгом та розгалуженим ланцюгом. Переважно, алкільна група має від 1 до 20 атомів карбону (кожного разу, коли числовий діапазон; наприклад, «1-20», вказується в даному документі, він означає, що група, в даному випадку алкільна група, може містити 1 атом карбону, 2 атоми карбону, 3 атоми карбону, тощо, аж до та включаючи 20 атомів карбону). Більш переважно, це є середній розмір алкілу, який має від 1 до 10 атомів карбону. Найбільш переважно, це є нижчий алкіл, який має від 1 до 4 атомів карбону. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли заміщені, група(и) замісників переважно представляють собою один або декілька конкретно вибраних з тригалогеналкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероаліциклокси, тіогідрокси, тіоалкокси, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероаліциклокси, ціано, галогену, нітро, карбонілу, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, С-тіоамідо, N-амідо, С-карбоксі, О-карбоксі, сульфінілу, сульфонілу, сульфонамідо, тригалогенметансульфонамідо, тригалогенметансульфонілу, та, комбіновані, п'яти- або шести-членне гетероаліциклільне кільце.

«Циклоалкільна» група стосується повністю карбонового моноциклічної або анельованої кільцевої (тобто, кілець, які поділяють сусідні пари атомів карбону) групи, в якій одне або декілька кілець не мають повністю кон'югованої пі-електронної системи. Приклади, без обмеження, циклоалкільних груп включають циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, циклогептан, циклогептен та адамантан. Циклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли заміщені, група(и) замісників переважно представляють собою один або декілька конкретно вибраних з алкілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероаліциклокси, тіогідрокси, тіоалкокси, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероаліциклокси, ціано, галогену, нітро, карбонілу, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, С-тіоамідо, N-амідо, С-карбоксі, О-карбоксі, сульфінілу, сульфонілу, сульфонамідо, тригалогенметансульфонамідо, тригалогенметансульфонілу, силілу, амідино, гуанідино, уреїдо, фосфоніл, аміно та $-NR^xR^y$ з R^x та R^y такими, як визначено вище.

«Алкенільна» група стосується алкільної групи, як визначено в даному документі, яка має щонайменше два атома карбону та щонайменше один карбон-карбон подвійний зв'язок.

«Алкінільна» група стосується алкільної групи, як визначено в даному документі, яка має щонайменше два атома карбону та щонайменше один карбон-карбон потрійний зв'язок.

«Гідрокси» група стосується –ОН групи.

«Алкокси» група стосується як –О-алкільної, так і –О-циклоалкільної групи, як визначено в даному документі.

5 «Арилокси» група стосується як –О-арильної, так і –О-гетероарильної групи, як визначено в даному документі.

«Гетероарилокси» група стосується гетероарил-О- групи з гетероарилом, як визначено в даному документі.

«Гетероаліциклокси» група стосується гетероаліцикліл-О- групи з гетероаліциклілом, як визначено в даному документі.

10 «Тіогідрокси» група стосується –SH групи.

«Тіоалкокси» група стосується як S-алкільної, так і –S-циклоалкільної групи, як визначено в даному документі.

«Тіоарилокси» група стосується як –S-арильної, так і –S-гетероарильної групи, як визначено в даному документі.

15 «Тіогетероарилокси» група стосується гетероарил-S- група з гетероарилом, як визначено в даному документі.

«Тіогетероаліциклокси» група стосується гетероаліцикліл-S- група з гетероаліциклілом, як визначено в даному документі.

20 «Карбонільна» група стосується –C(=O)-R» групи, в якій R» є вибраним з групи, яка складається з гідрогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу (приєднаний через кільцевий карбон) та гетероаліциклілу (приєднаний через кільцевий карбон), причому кожен є визначеним в даному документі.

«Альдегідна» група стосується карбонільної групи, в якій R» - гідроген.

25 «Тіокарбонільна» група стосується –C(=S)-R» групи, з R» таким, як визначено в даному документі.

«Кето» група стосується –CC(=O)C- групи, в якій карбон на одній з або обох сторін C=O може бути алкілом, циклоалкілом, арилом або карбоном гетероарильної або гетероаліциклічної групи.

«Тригалогенметанкарбонільна» група стосується Z₃CC(=O)- групи, в якій зазначений Z - галоген.

30 «С-карбокси» група стосується –C(=O)O-R» груп, з R» таким, як визначено в даному документі.

«О-карбокси» група стосується R»C(-O)O-групи, з R» таким, як визначено в даному документі.

«Карбоновокислотна» група стосується C-карбокси групи, в якій R» - гідроген.

35 «Тригалогенметильна» група стосується –CZ₃, групи, в якій Z - атом галогену, як визначено в даному документі.

«Тригалогенметансульфоніл» група стосується Z₃CS(=O)₂- груп з Z таким, як визначено вище.

40 «Тригалогенметансульфонамідо» група стосується Z₃CS(=O)₂NR^x- групи з Z таким, як визначено вище, та де R^x - H або (C₁₋₆)алкіл.

«Сульфінільна» група стосується –S(=O)-R» групи, де R» - (C₁₋₆)алкіл.

«Сульфонільна» група стосується –S(=O)₂R» групи, де R» - (C₁₋₆)алкіл.

«S-сульфонамідо» група стосується –S(=O)₂NR^xR^y, де R^x та R^y незалежно є H або (C₁₋₆)алкілом.

45 «N-сульфонамідо» група стосується R»S(=O)₂NR^x- групи, де R^x - H або (C₁₋₆)алкіл.

«О-карбамільна» група стосується –OC(=O)NR^xR^y групи, де R^x та R^y незалежно є H або (C₁₋₆)алкілом.

«N-карбамільна» група стосується R^xOC(=O)NR^y групи, де R^x та R^y незалежно є H або (C₁₋₆)алкілом.

50 «О-тіокарбамільна» група стосується –OC(=S)NR^xR^y групи, де R^x та R^y незалежно є собою H або (C₁₋₆)алкілом.

«N-тіокарбамільна» група стосується R^xOC(=S)NR^y- групи, де R^x та R^y незалежно є H або (C₁₋₆)алкілом.

«Аміно» група стосується –NH₂ групи.

55 «С-амідо» група стосується –C(=O)NR^xR^y групи, де R^x та R^y незалежно є H або (C₁₋₆)алкілом.

«С-тіоамідо» група стосується –C(=S)NR^xR^y групи, де R^x та R^y незалежно є H або (C₁₋₆)алкілом.

«N-амідо» група стосується R^xC(=O)NR^y- групи, де R^x та R^y незалежно є H або (C₁₋₆)алкілом.

60 «Уреїдо» група стосується –NR^xC(=O)NR^yR^{y2} групи, де R^x, R^y, та R^{y2} незалежно є H або (C₁₋₆)алкілом.

«Гуанідино» група стосується $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ групи, де R^x , R^y , та R^{y2} незалежно є H або (C_{1-6}) алкілом.

«Амідино» група стосується $R^x R^y NC(=N)-$ групи, де R^x та R^y незалежно є H або (C_{1-6}) алкілом.

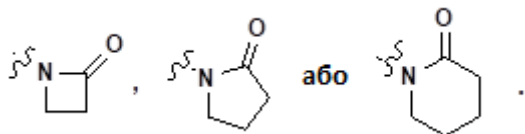
«Ціано» група стосується –CN група.

5 «Силільна» група стосується $-\text{Si}(\text{R})_3$, де R - (C_{1-6}) алкіл або феніл.

«Фосфонільна» група стосується $P(=O)(OR^x)_2$, де R^x - (C_{1-6}) алкіл.

«Гідразино» група стосується $-NR^xNR^yR^{y2}$ групи, де R^x , R^y , та R^{y2} незалежно є H або (C_{1-6}) алкілом.

«4, 5, або 6 членна кільцева циклічна N-лактамна» група стосується



«Спіро» група є біциклічною органічною групою з кільцями, зв'язаними через тільки один атом. Кільця можуть бути різними за природою або ідентичними. Атом зв'язування також називається спіроатомом, найбільш часто четвертинним карбоном («спірокарбоном»).

«Оксоспіро» або «оксаспіро» група - спіро група, яка має оксиген, який міститься в межах біциклічної кільцевої структури. «Діоксоспіро» або «діоксаспіро» група має два оксигена в межах біциклічної кільцевої структури.

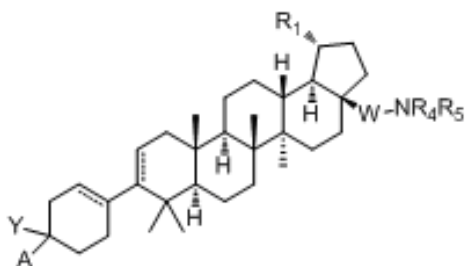
Будь-які дві сусідні R групи можуть поєднуватися з утворенням додаткового арильного, циклоалкільного, гетероарильного або гетероциклічного кільця анельованого з кільцем, яке початково такі R групи.

З рівня техніки відомо, що атоми нітрогена в гетероарильних системах можуть бути «приймаючими участь в подвійному зв'язку гетероарильного кільця», та це стосується форми подвійних зв'язків в двох таутомерних структурах, які містять п'яти-членні кільцеві гетероарильні групи. Це визначає, чи можуть нітрогени бути заміщені так, як це добре розуміється хіміками в даній галузі. Розкриття та формула представленого винаходу базуються на відомих загальних принципах хімічного зв'язування. Зрозуміло, що формула винаходу не охоплює структури, які, як відомо, є нестійкими або не можуть існувати на основі літератури.

Фармацевтично прийнятні солі та проліки сполук, розкритих в даному документі, знаходяться в межах обсягу винаходу. Термін «фармацевтично прийнятна сіль», як використовується в даному документі та у формулі винаходу, є призначеним включати нетоксичні основні адитивні солі. Прийнятні солі включають їх похідні органічних та неорганічних кислот, таких як, без обмеження, гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, фосфатна кислота, сульфатна кислота, метансульфонова кислота, оцтова кислота, винна кислота, молочна кислота, сульфїнова кислота, лимонна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, сорбінова кислота, аконїтова кислота, саліцилова кислота, фталева кислота, та подібні. Термін «фармацевтично прийнятна сіль», як використовується в даному документі, також є призначеними включати солі кислотних груп, таких як карбоксилат, з такими проти іонами, як амонію, солі лужних металів, зокрема натрію або калію, солі лужноземельних металів, зокрема, кальцію або магнію, та солі з прийнятними органічними основами, такими як нижчі алкіламіни (метиламін, етиламін, циклогексиламін, та подібні) або заміщені нижчі алкіламіни (наприклад, гідроксил-заміщені алкіл аміни, такі як діетаноламін, триетаноламін або три(гідроксиметил)амінометан), або з основами, такими як піперидин або морфолін.

Як встановлено вище, спокуси за винаходом також включають «проліки». Термін «проліки», як використовується в даному документі, охоплює як термін «естери проліків», так і термін «етери проліків».

Як встановлено вище, винахід є спрямованим на сполуку, включаючи її фармацевтично прийнятні солі, яку вибирають зі сполуки формули I:



Формула І;

в якій R₁ - ізопропеніл або ізопропіл;

A - -C₁₋₆ алкіл-OR₀;

де R₀ - гетероарил-Q₀;

Q₀ вибирають з групи з -H, -CN, -C₁₋₆ алкілу, -COOH, -Ph, -OC₁₋₆ алкілу, -галогену, -CF₃,

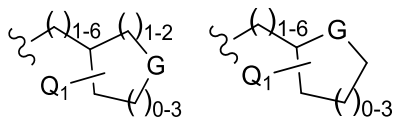
5 Y вибирають з групи з -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂C(O)R₂,
-тетразолу, та -CONHOH;

R₂ - -H, -C₁₋₆ алкіл, -заміщений алкілом C₁₋₆ алкіл або -заміщений арилом C₁₋₆ алкіл;

W відсутній, або є -CH₂- або -CO-;

R₃ - -H, -C₁₋₆ алкіл або -заміщений алкілом C₁₋₆ алкіл;

10 R₄ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ алкіл-C₃₋₆ циклоалкілу, -C₁₋₆ заміщеного -C₁₋₆
алкілу, -C₁₋₆ алкіл-Q₁, -C₁₋₆ алкіл-C₃₋₆ циклоалкіл-Q₁, арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу,
-COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂, та



де G вибирають з групи з -O-, -SO₂- та -NR₁₂-;

15 де Q₁ вибирають з групи з -C₁₋₆ алкілу, - C₁₋₆ флуоралкілу, гетероарилу, заміщеного
гетероарилу, галогену, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ та -SO₂R₇;

R₅ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілом алкілу, -
C₁₋₆ алкіл-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ та -SO₂NR₂R₂;

за умови, що R₄ або R₅ не є -COR₆, коли W - -CO-;

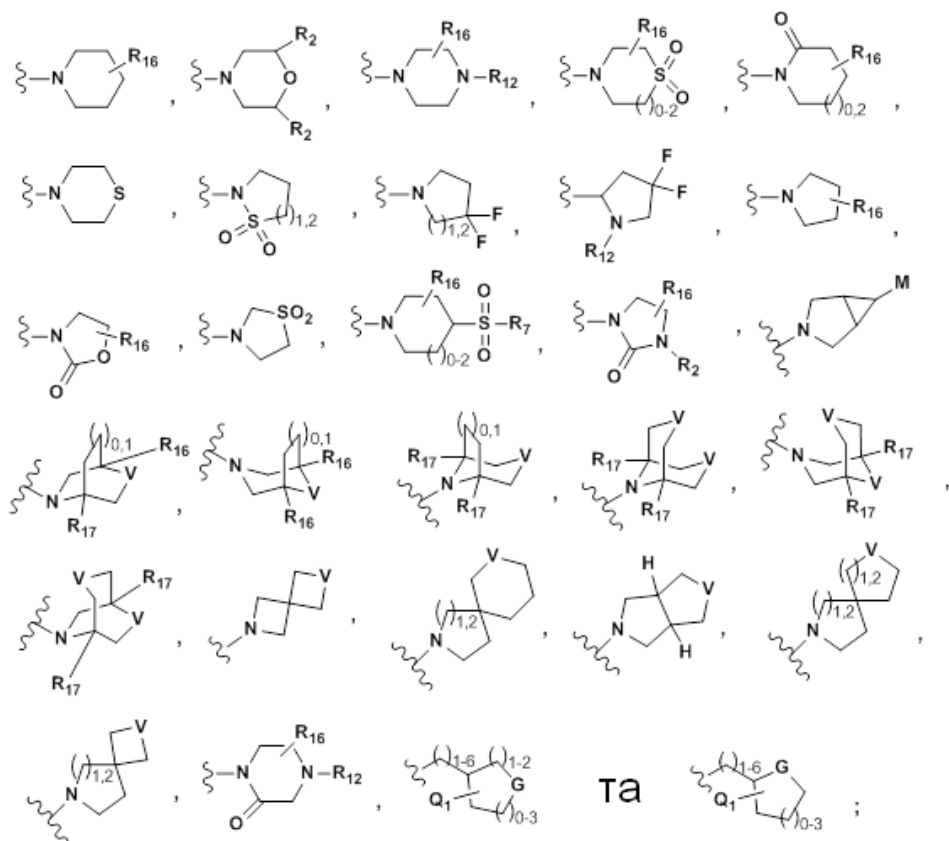
20 крім того, за умови, що тільки один з R₄ або R₅ вибирають з групи з -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇
та -SO₂NR₂R₂;

R₆ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ алкіл-заміщеного алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -C₃₋₆
заміщеного циклоалкіл-Q₂, -C₁₋₆ алкіл-Q₂, -C₁₋₆ алкіл-заміщеного алкіл-Q₂, -C₃₋₆ циклоалкіл-Q₂,
арил-Q₂, -NR₁₃R₁₄, та -OR₁₅;

25 де Q₂ вибирають з групи з арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, -OR₂, -COOR₂, -
NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, та -CONHSO₂NR₂R₂;

R₇ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -CF₃,
арилу, та гетероарилу;

30 R₈ та R₉ незалежно вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу, арилу,
гетероарилу, заміщеного арилу, заміщеного гетероарилу, -C₁₋₆ алкіл-Q₂, та -COOR₃,
або R₈ та R₉ взяті разом із сусіднім N, утворюють цикл, вибраний з групи з:



М вибирають з групи з $-R_{15}$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, $-OH$ та $-NR_2R_{12}$;

У вибирають з групи з $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{O}-$ та $-\text{NR}_{12}-$;

за умови, що тільки один з R_8 або R_9 може бути $-\text{COOR}_3$;

5 R₁₀ та R₁₁ незалежно вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу та -C₃₋₆ циклоалкілу;

R₁₂ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -заміщеного алкілом C₁₋₆ алкілу, -CONR₂R₂, -SO₂R₃, та -SO₂NR₂R₂:

10 R₁₃ та R₁₄ незалежно вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу, -C₁₋₆ алкіл-Q₃, -C₁₋₆ алкіл-C₃₋₆ циклоалкіл-Q₃, та C₁₋₆ заміщеного алкіл-Q₃;

Q₃ вибирать з групи з гетероарилу, заміщеного гетероарилу, -NR₂R₁₂, -CONR₂R₂, -COOR₂, -OR₂, та -SO₂R₃;

R₁₅ вибирають з групи з -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, -C₁₋₆ заміщеного алкілу, -C₁₋₆ алкіл-Q₃, -C₁₋₆ алкіл-C₃₋₆ циклоалкіл-Q₃ та -C₁₋₆ заміщеного алкіл-Q₃:

15 R₁₆ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -NR₂R₂, та -COOR₂;

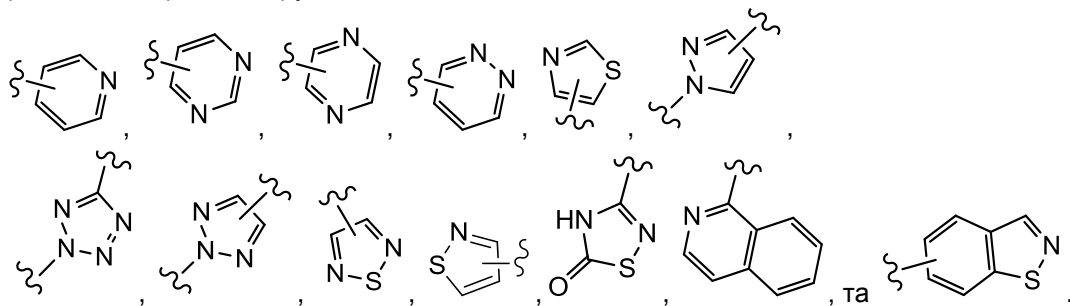
за умови, що коли V представляє собою $-NR_{12}^-$; R_{16} не є $-NR_2R_2$; та

R₁₇ вибирають з групи з -H, -C₁₋₆ алкілу, -COOR₃, та арилу.

В переважному варіанті здійснення винаходу, R₁ - ізопропеніл.

Крім того, переважним є те, що $Y \in -COOR_2$. Більш переважно, R_2 в даному варіанті здійснення є $-H$.

В іншому переважному варіанті здійснення винаходу, в R₀ групі «гетероарильний» фрагмент є переважно вибраним з групи з:

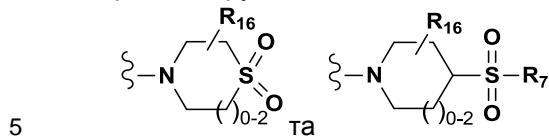


25 Крім того, переважним є те, що не існує ніякої проміжної алкільної групи або іншої групи-замісника між $-O$ фрагментом та R_0 групою в заміснику А.

Крім того, переважним є те, що R_4 - $-C_{1-6}$ алкіл- Q_1 .

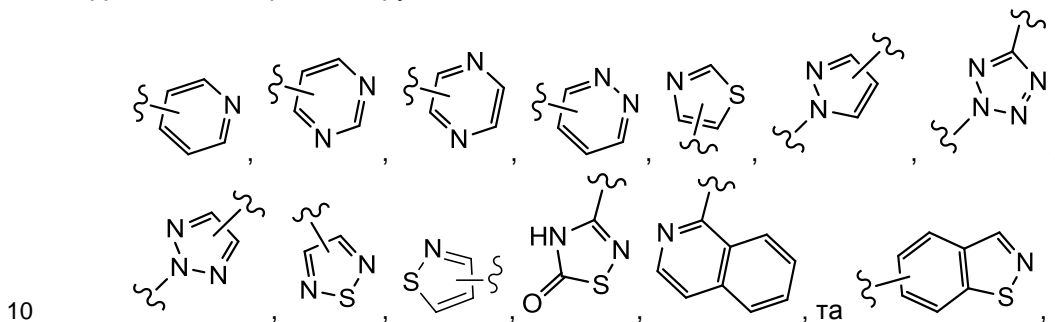
Крім того, переважним є варіант здійснення, в якому Q_1 - $-NR_8R_9$.

Крім того, коли R_8 та R_9 взяті разом із сусіднім $-N$ утворюють цикл, переважний цикл буде вибраний з групи з:

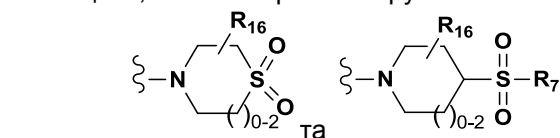


В деяких варіантах здійснення, крім того, переважним є те, що Q_0 - $-CN$.

В іншому переважному варіанті здійснення, R_1 - ізопропеніл, в групі R_0 «гетероарильний» фрагмент вибирають з групи з:

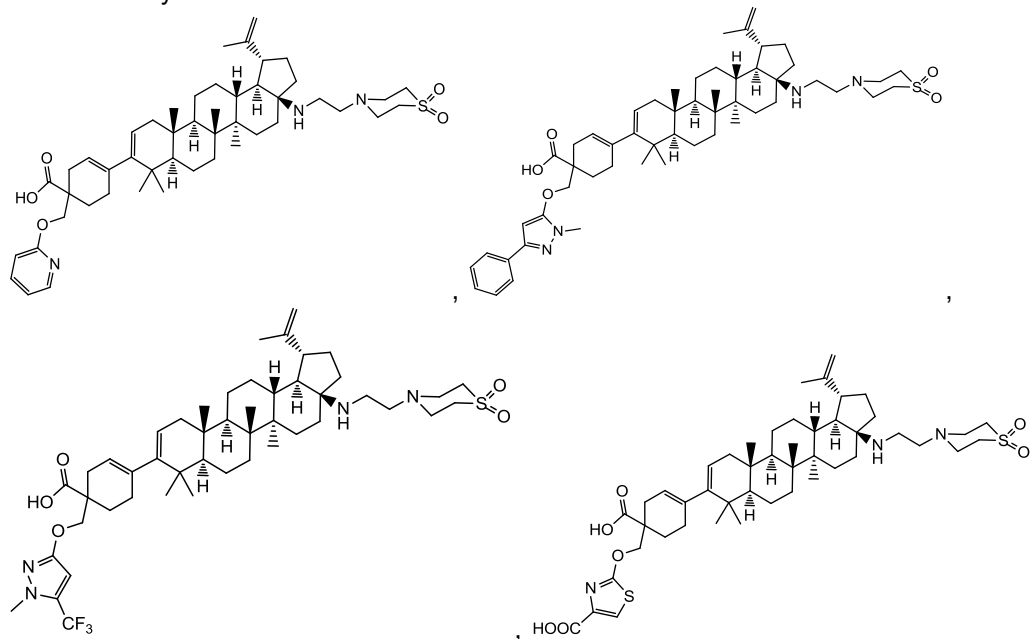


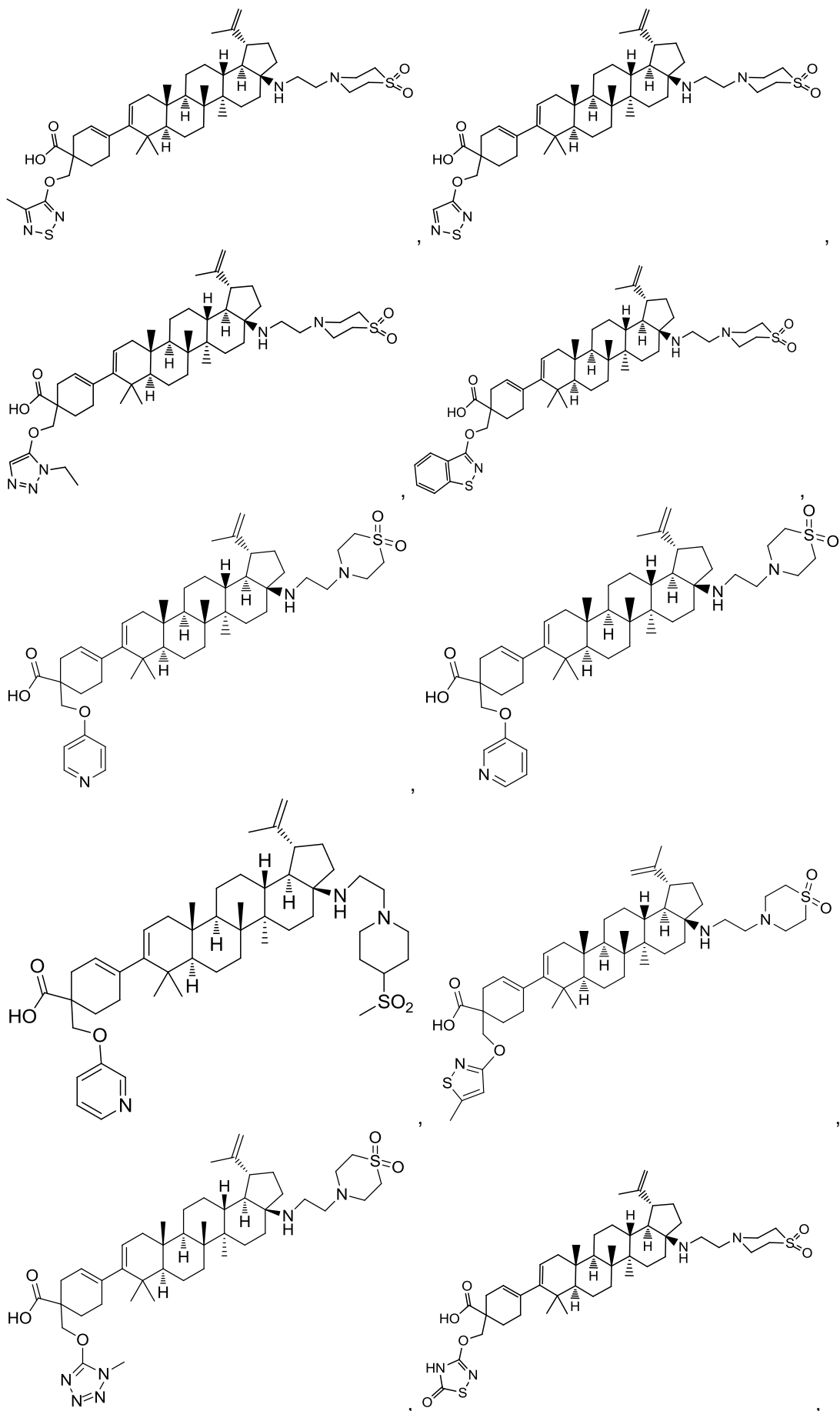
Y - $-COOH$, R_4 - $-C_{1-6}$ алкіл- Q_1 , Q_1 - $-NR_8R_9$, та R_8 та R_9 взяті разом із сусіднім $-N$ утворюють цикл, який вибирають з групи з:

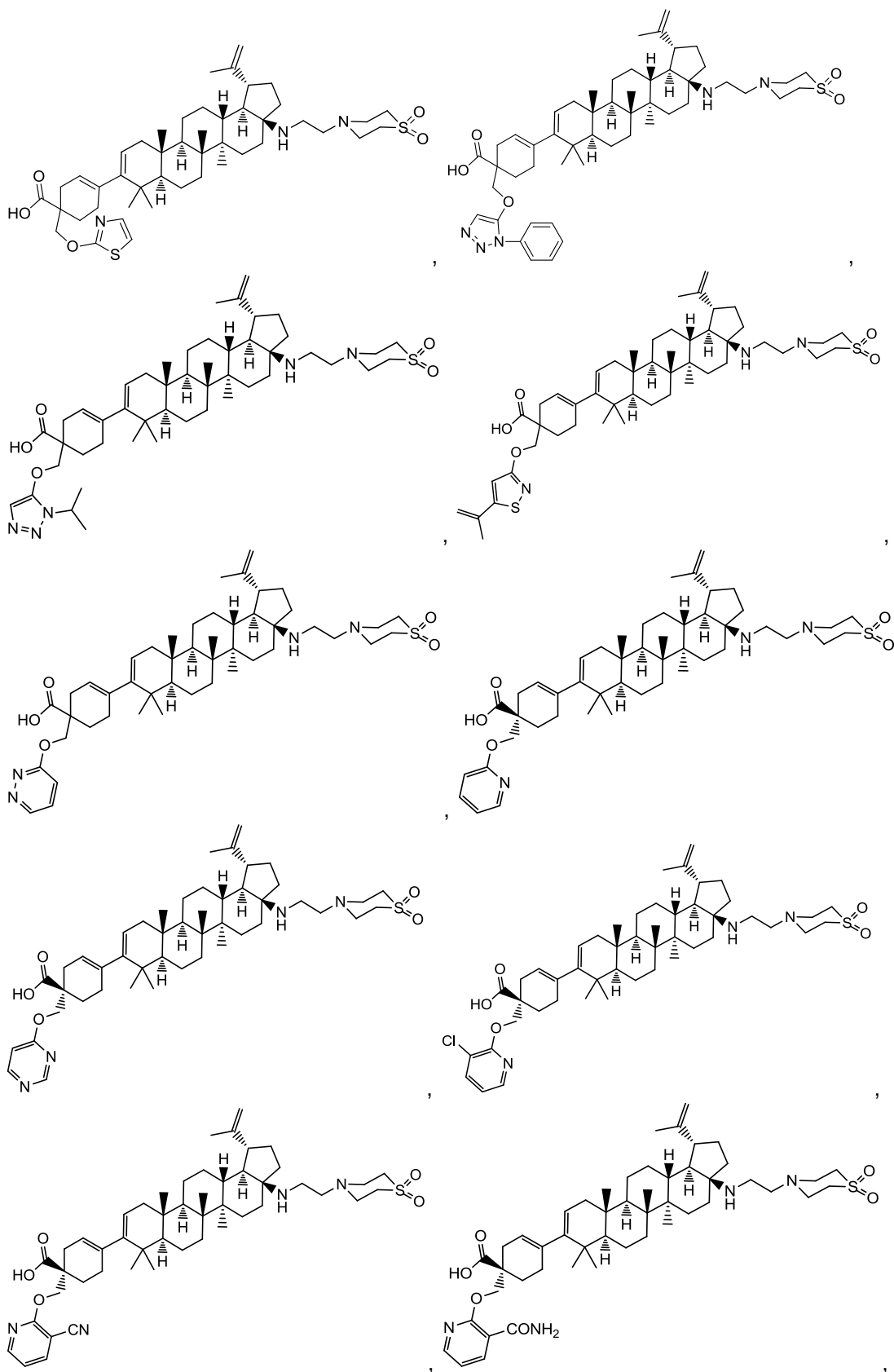


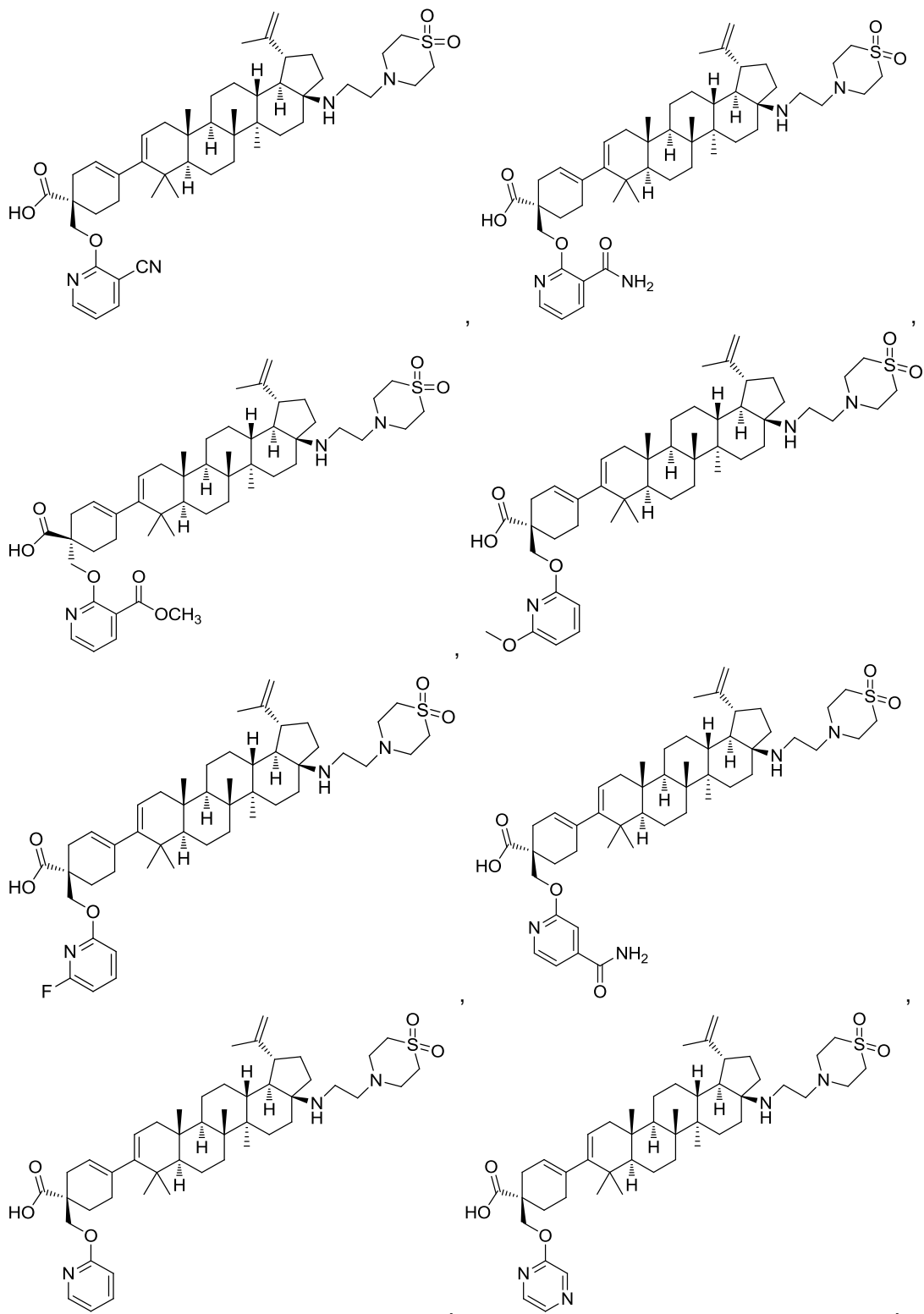
В даному варіанті здійснення, крім того, переважним є те, що кожен з R_7 та R_{16} є $-H$ або $-C_{1-6}$ алкілом.

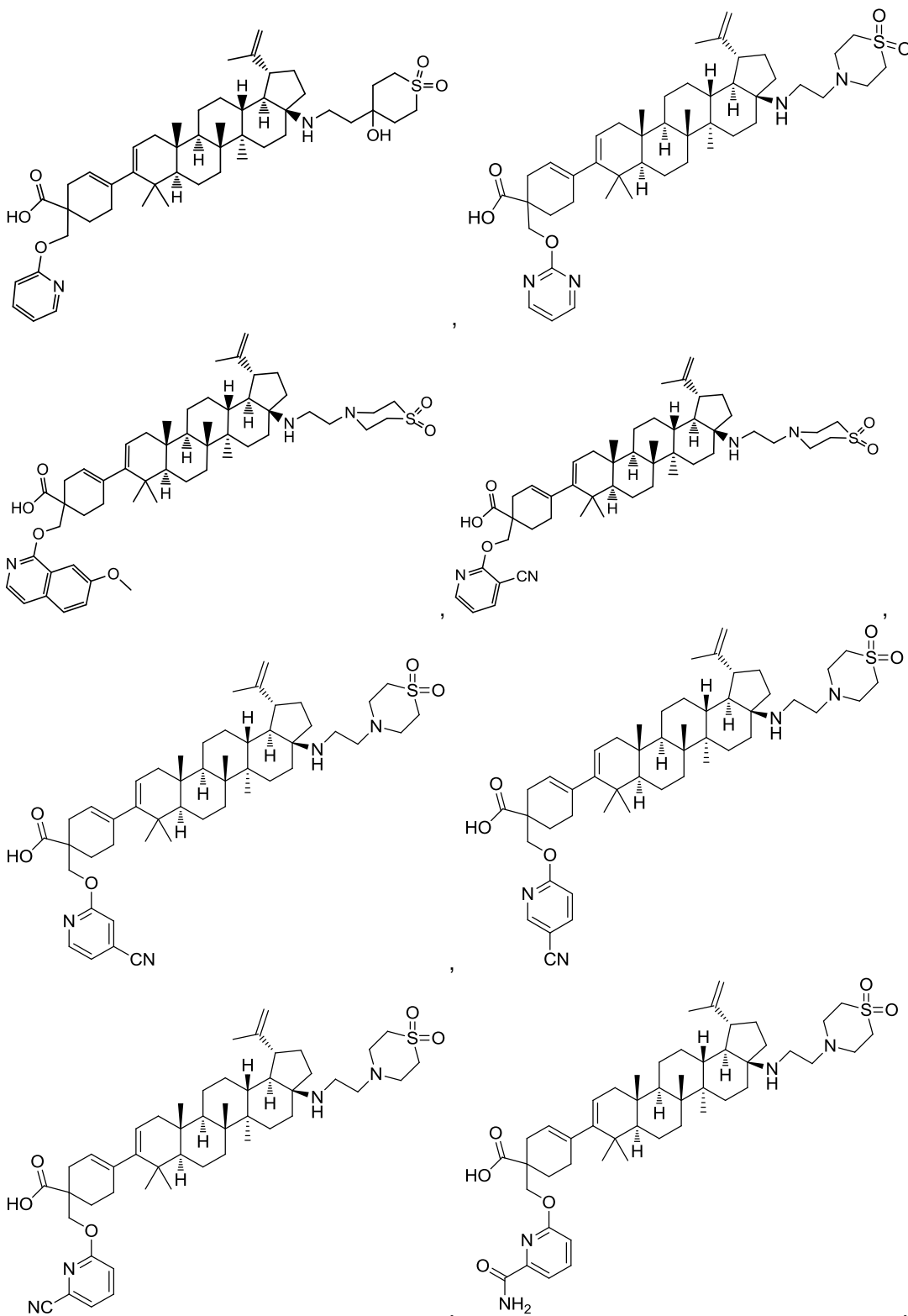
Переважні сполуки, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, як частина винаходу включають наступні:

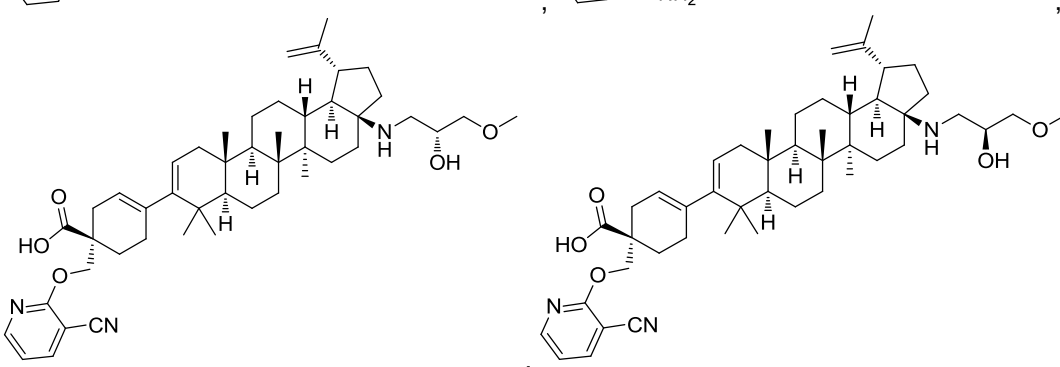
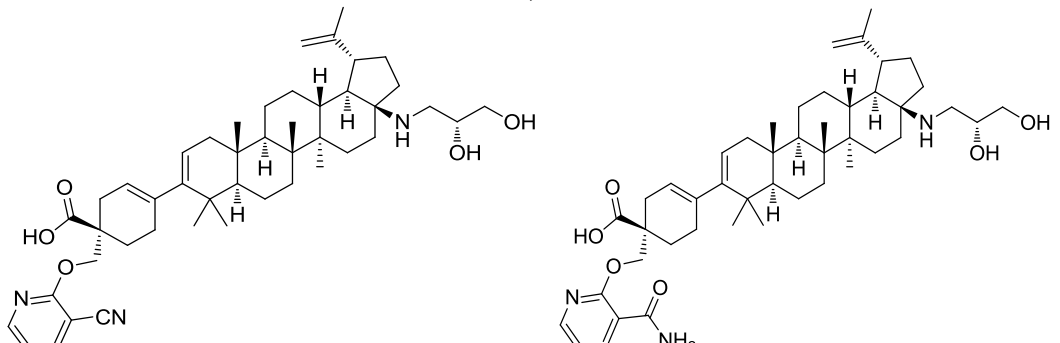
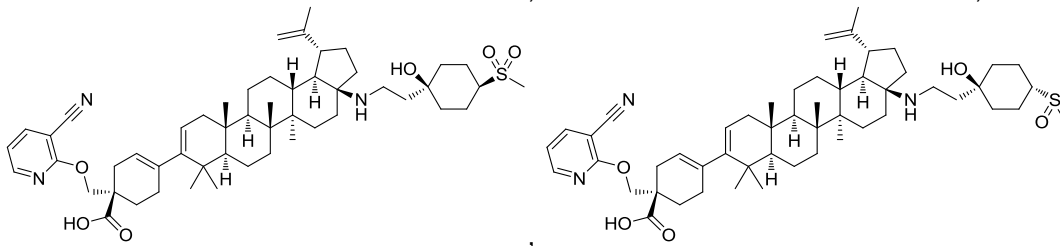
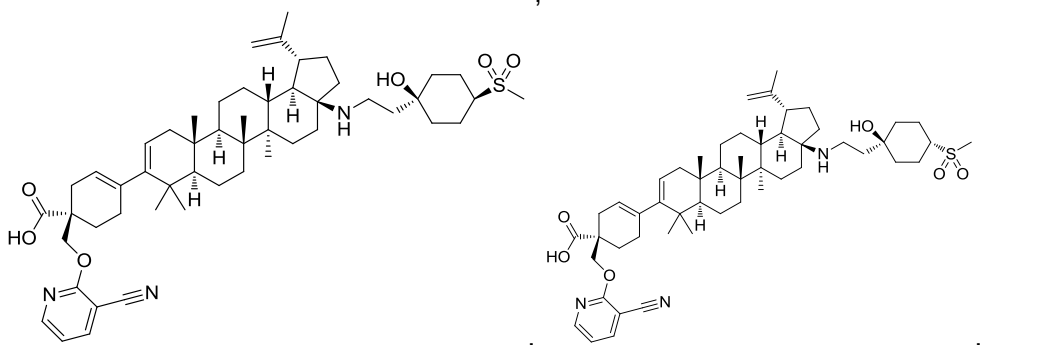
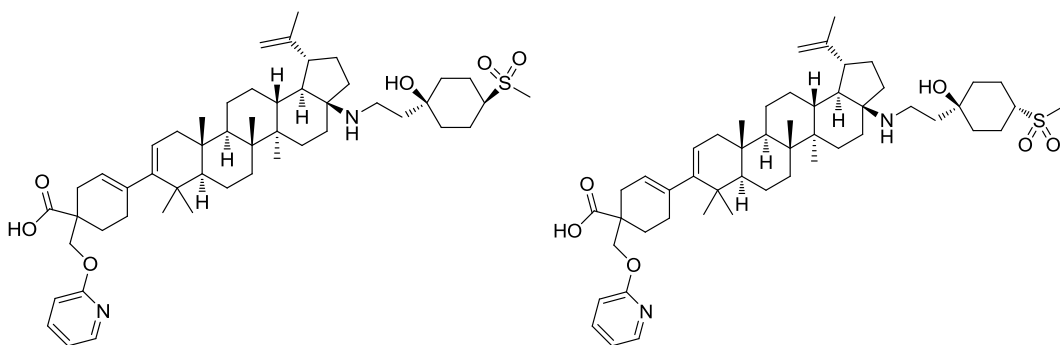


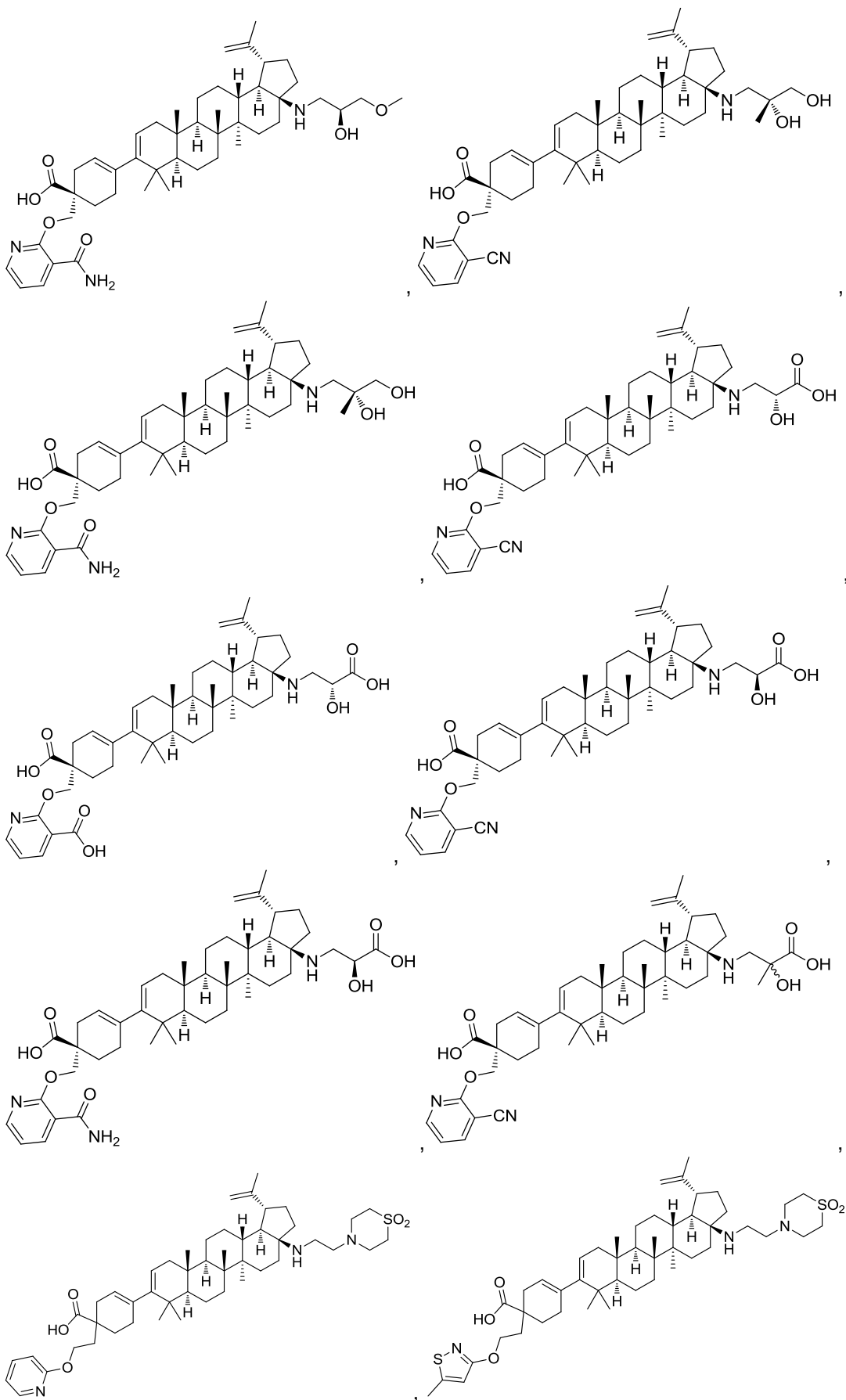


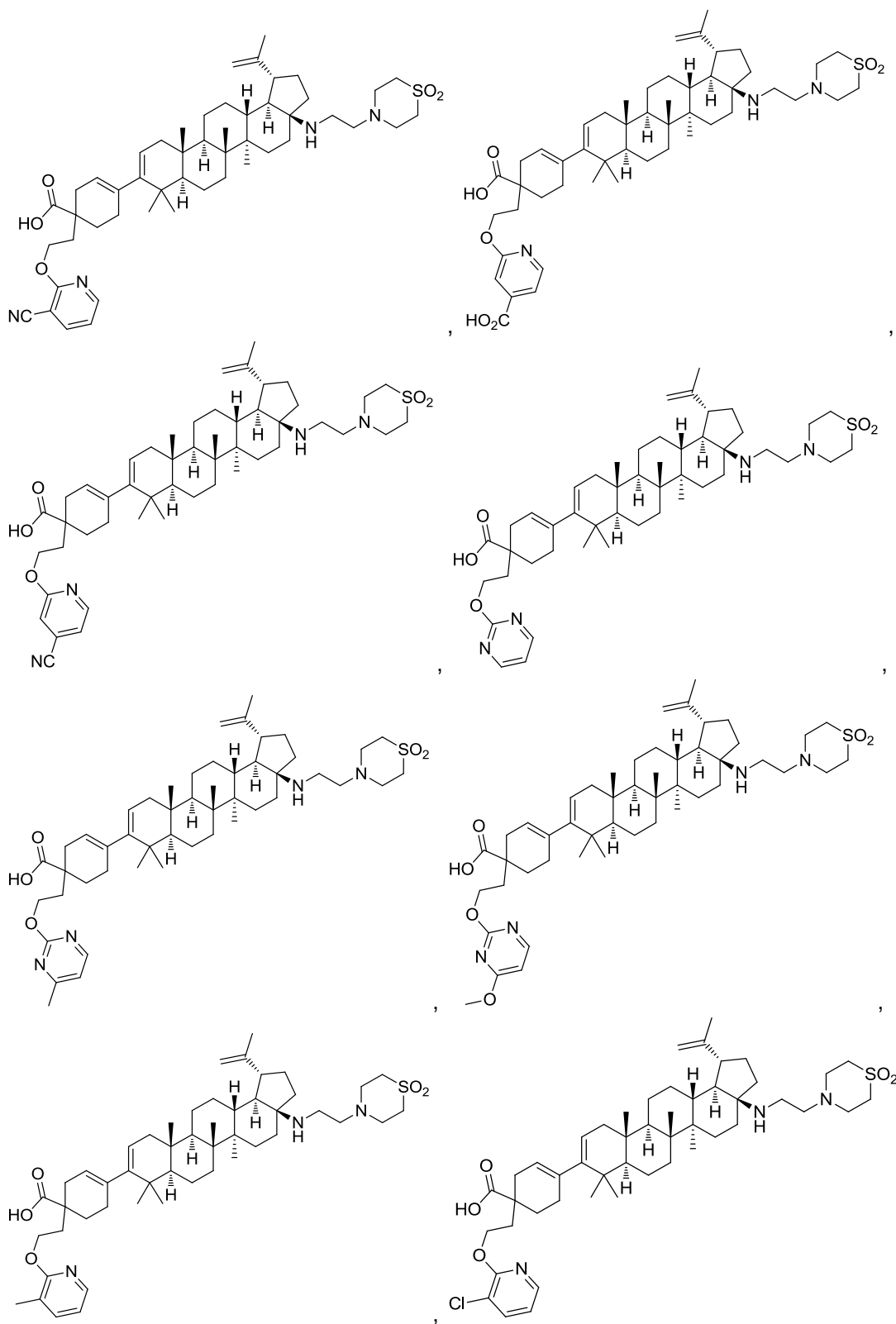


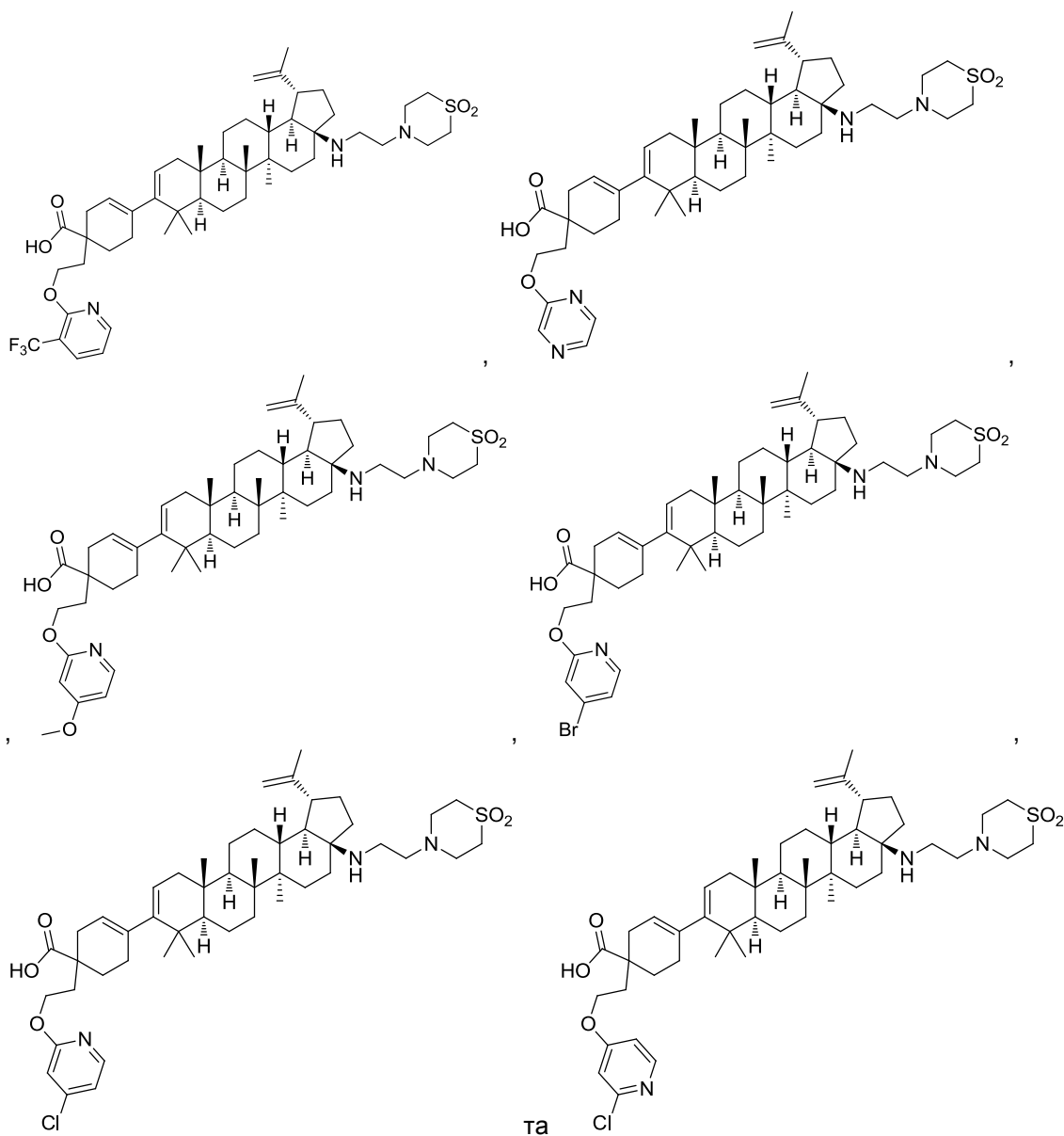




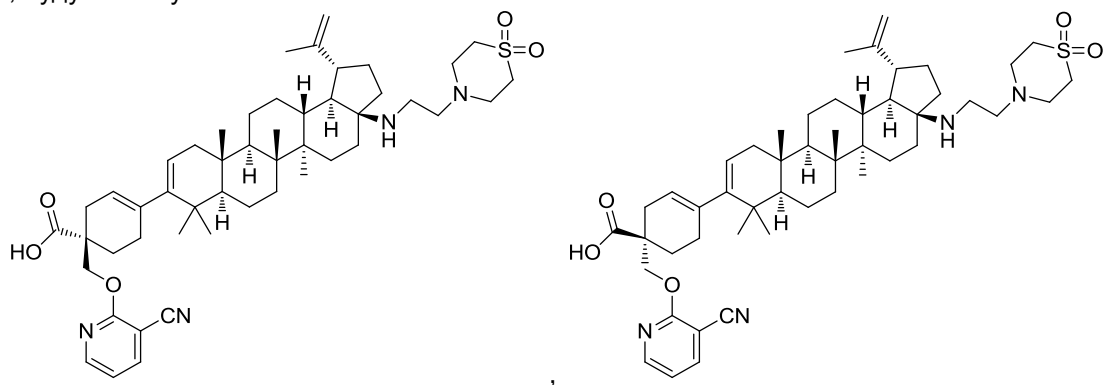


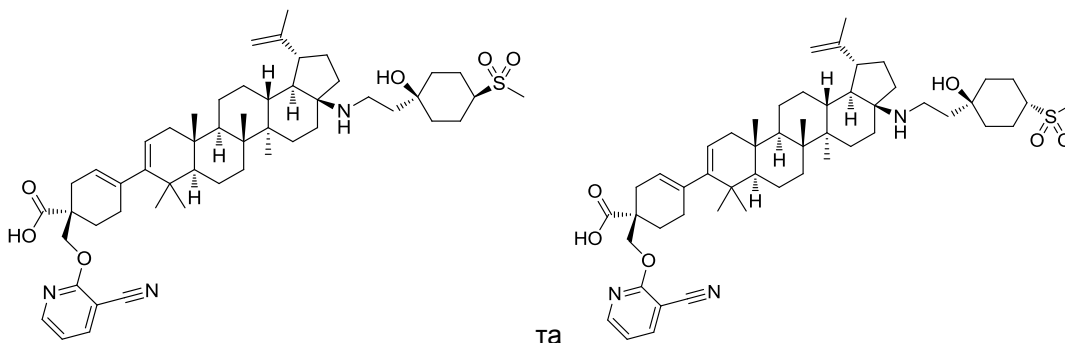






5 В іншому варіанті здійснення, переважні сполуки, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, будуть наступними:





Сполуки, зазначені вище, представляють собою суміш діастереоізомерів, та два індивідуальних діастереомерів. В певних варіантах здійснення, один з конкретних

Сполуки за винаходом, відповідно до всіх різних варіантів здійснення, описаних вище, можуть вводитись перорально, парентерально (включаючи підшкірну ін'єкцію, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, інтратернальну ін'єкцію або інфузійні техніки), з використанням інгалаційного розпилення, або ректально, та іншими способами, у вигляді дозованих одиничних препаратів, які містять нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ексципієнти та розріджувачі, доступні кваліфікованому фахівцю. Включеними також можуть бути один або декілька ад'ювантів.

Таким чином, відповідно до представленого винаходу, передбаченим також є спосіб лікування та фармацевтична композиція для лікування вірусних інфекцій, таких як ВІЛ інфекція та СНІД. Лікування включає введення пацієнту, що потребує такого лікування фармацевтичної композиції, яка містить антивірусну ефективну кількість однієї або декількох сполук формули I разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами або розріджувачами. Як використовується в даному документі, термін «антивірусна ефективна кількість» означає загальну кількість кожного активного компонента композиції, та спосіб, який є достатнім, щоб показати результативне покращення у пацієнта, тобто, гальмування, покращення або сприяння виліковуванню гострих станів, що характеризується інгібуванням ВІЛ інфекції. Коли застосовується до індивідуального активного інгредієнта, який вводиться самостійно, термін стосується саме такого інгредієнта. Коли застосовується до комбінації, термін стосується комбінованих кількостей активних інгредієнтів, які в результаті дають терапевтичний ефект, або при введенні в комбінації, серійно або одночасно. Терміни «лікувати, лікуючи, лікування», як використовується в даному документі та у формулі винаходу, означають попередження, пригнічення, покращення та/або сприяння виліковуванню захворювань та станів, пов'язаних з ВІЛ інфекцією.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути в формі суспензій або таблеток, які вводяться перорально; а також назальних спреїв, стерильних препаратів для ін'єкційного введення, наприклад, як стерильні водні або олійні суспензії для ін'єкційного введення, або супозиторіїв. В фармацевтичних композиціях можуть застосовуватися фармацевтично прийнятні носії, ексципієнти або розріджувачі, та є такими, які застосовуються в даній галузі в фармацевтичних препаратах.

При введенні перорально як суспензії, дані композиції отримують відповідно до методик як правило відомих в галузі фармацевтичних формуляцій, та можуть містити мікрокристалічну целюлозу для забезпечення об'єму, альгінінову кислоту або натрію альгінат як суспендуючий агент, метилцелюлозу як підвищувач в'язкості, та підсолоджувачі/ароматизуючі агенти, відомі в даній галузі. У вигляді таблеток негайного вивільнення, дані композиції можуть містити мікрокристалічну целюлозу, дикальцію фосфат, крохмаль, магнію стеарат та лактозу та/або інші ексципієнти, зв'язуючі речовини, наповнювачі, розпушувачі, розріджувачів, та змащуючі речовини, відомі в даній галузі.

Ін'єкційні розчини або суспензії можуть бути сформульованими відповідно до відомих в даній галузі процедур, використовуючи прийнятні нетоксичні, парентерально прийнятні розріджувачі або розчинники, такі як маніт, 1,3-бутандіол, вода, розчин Рінгера або ізотонічний розчин натрію хлорида, або прийнятні диспергуючі або зволожуючі та суспендуючі агенти, такі як стерильні, м'які, фіксовані олії, включаючи синтетичні моно- або дигліцерида та жирні кислоти, включаючи олеїнову кислоту.

Сполуки, представлені в даному документі, можуть вводитись перорально людям в діапазоні доз від приблизно 1 до 100 мг/кг маси тіла в розділених дозах, як правило протягом

тривалого періоду, такого як дні, тижні, місяці, або навіть роки. Один переважний діапазон дозування становить від приблизно 1 до 10 мг/кг маси тіла перорально в розділених дозах. Інший переважний діапазон дозування становить від приблизно 1 до 20 мг/кг маси тіла в розділених дозах. Буде зрозумілим, однак, що конкретний рівень дози та частота дозування для

5 будь-якого конкретного пацієнта може варіювати та бути залежною від різних чинників, включаючи активність конкретної сполуки, яка застосовується, метаболічної стабільності та тривалості дії такої сполуки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, режиму та часу введення, швидкості виведення, комбінації лікарських засобів, тяжкості конкретного стану, та господаря, який піддається лікуванню.

10 Крім того, передбаченими в даному документі є комбінації сполук формули I, представлених в даному документі, разом з одним або декількома іншими агентами, використовуваними в лікуванні СНІД. Наприклад, сполуки за даним винаходом можуть ефективно вводитись, або в періоди перед піддаванням дії та/або після піддавання дії, в комбінації з ефективними кількостями антивірусних засобів проти СНІД, імуномодуляторів, протиінфекційних засобів, або вакцин, таких як ті, що наведені в наступній необмежувачій таблиці:

АНТИВІРУСНІ ЗАСОБИ

Назва лікарського засобу	Виробник	Показання
097	Hoechst/Bayer	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (RT))
Ампренавір 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(інгібітор протеази)
Абакавір (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(RT інгібітор)
Ацеманнан	Carrington Labs(Irving, TX)	ARC
Ацикловір	Burroughs Wellcome	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC
Адефовіру дипівоксил AL-721	Gilead Sciences Ethigen(Los Angeles, CA)	ВІЛ інфекція ARC, PGL ВІЛ позитивні, СНІД
Альфа інтерферон	Glaxo Wellcome	Саркома Капоші, ВІЛ в комбінації w/Retrovir
Ансаміцин LM 427	Adria Laboratories(Dublin, OH) Erbamont(Stamford, CT)	ARC
Антитіло, яке нейтралізує рН малостабільний альфа аберантний інтерферон	Advanced Biotherapy Concepts(Rockville, MD)	СНІД, ARC
AR177	Aronex Pharm	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC
Бета-флуор-ddA	Nat'l Cancer Institute	СНІД-асоційовані захворювання
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
CI-1012	Warner-Lambert	ВІЛ-1 інфекція
Цидофовір	Gilead Science	CMV ретиніт, герпес, папіломавірус
Курдлана сульфат	AJI Pharma USA	ВІЛ інфекція
Цитомегаловірусний імунний глобулін	MedImmune	CMV ретиніт
Цитовен	Syntex	Загроза втрати зору
Ганцикловір		CMV периферичний CMV ретиніт
Дарунавір	Tibotec- J & J	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(інгібітор протеази)
Делавіридин	Pharmacia-Upjohn	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(RT інгібітор)
Декстрану сульфат	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	СНІД, ARC, ВІЛ позитивний безсимптомний
ddC дидезоксицитидин	Hoffman-La Roche	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC
ddI дидезоксиінозин	Bristol-Myers Squibb	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC;

DMP-450	AVID (Camden, NJ)	комбінація з AZT/d4T ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Ефавіренц(DMP SUSTIVA®)(-)-6-Хлор-4-(S)- циклопропілетиніл-4(S)- трифлуор- метил-1,4-дигідро- 2Н-3,1-бензоксазин-2-он, STOCRINE EL10	266, Bristol Myers Squibb Elan Corp, PLC(Gainesville, GA)	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(інгібітор нуклеозидного RT)
Етарвірін	Tibotec/ J & J	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
фамцикловір	Smith Kline	опоясуючий герпес, простий герпес
GS 840	Gilead	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(інгібітор зворотної транскриптази)
НВУ097	Hoechst Marion Roussel	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)
Гіперіцин Рекомбінантний людський інтерферон бета Інтерферон альфа-п3	VIMRx Pharm Triton Biosciences(Alameda, CA) Interferon Sciences	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC СНІД, саркома Капоші, ARC
Індінавір	Merck	ARC, СНІД ВІЛ інфекція, СНІД, ARC, безсимптомний ВІЛ позитивний, також в комбінації з AZT/ddI/ddC
ISIS 2922 KNI-272	ISIS Pharmaceuticals Nat'l Cancer Institute	CMV ретиніт ВІЛ-асоц. захворювання
Ламівудин, ЗТС	Glaxo Wellcome	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(інгібітор зворотної транскриптази); також з AZT
Лобукавір	Bristol-Myers Squibb	CMV інфекція
Нелфінавір	Agouron Pharmaceuticals	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(інгібітор протеази)
Невірапін	Boehringer Ingelheim	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(RT інгібітор)
Новапреп Пептид Т октапептидна послідовність	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH) Peninsula Labs(Belmont, CA)	ВІЛ інгібітор СНІД
Тринатрію фосфоноформіат	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV ретиніт, ВІЛ інфекція, інші CMV інфекції
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(інгібітор протеази)
Пробукол	Vyrex	ВІЛ інфекція, СНІД
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC
Ритонавір	Abbott	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(інгібітор протеази)
Саквінавір	Hoffmann- LaRoche	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC(інгібітор протеази)
Ставудин; дидегідрозокси- тимідин	d4T Bristol-Myers Squibb	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC
Типранавір	Boehringer Ingelheim	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор протеази)
Валацикловір	Glaxo Wellcome	Генітальний HSV та CMV інфекції

Віразол	Viratek/ICN	безсимптомний	ВІЛ
Рибавірин	(Costa Mesa, CA)	позитивний, LAS, ARC	
VX-478	Vertex	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC	
Зальцитабін	Hoffmann-LaRoche	ВІЛ інфекція, СНІД, ARC, з AZT	
Зидовудин; AZT	Glaxo Wellcome	ВІЛ інфекція, СНІД, саркома Капоші, в комбінації з іншими терапіями	
Тенофовірдізопроксил, фумаратна сіль (VIREAD®)	Gilead	ВІЛ інфекція, СНІД, (інгібітор зворотної транскриптази)	
EMTRIVA®	Gilead	ВІЛ інфекція, СНІД, (інгібітор зворотної транскриптази)	
(Емтрицитабін) (FTC)		ВІЛ інфекція, СНІД, (інгібітор зворотної транскриптази)	
COMBIVIR®	GSK	ВІЛ інфекція, СНІД, (інгібітор зворотної транскриптази)	
Абакавіру сулцинат(або ZIAGEN®)	GSK	ВІЛ інфекція, СНІД, (інгібітор зворотної транскриптази)	
REYATAZ®(або атазанавір)	Bristol-Myers Squibb	ВІЛ інфекція СНІД, інгібітор протеази	
FUZEON®			
(Енфувіриділ або T-20)	Roche / Trimeris	ВІЛ інфекція СНІД, інгібітор вірусної протеази	
LEXIVA®(або фозампренавір кальцію)	GSK/Vertex	ВІЛ інфекція СНІД, (CCR5 антагоніст, в розробці)	
Селзенірі	Pfizer	ВІЛ інфекція СНІД, (комбінація трьох лікарських засобів)	
Маравірок; (UK 427857)		ВІЛ інфекція СНІД, (CCR5 антагоніст, в розробці)	
Тризівір®	GSK	ВІЛ інфекція СНІД, (CCR5 антагоніст, в розробці)	
Sch-417690 (вікрівірок)	Schering-Plough	ВІЛ інфекція СНІД, (CCR5 антагоніст, в розробці)	
TAK-652	Takeda	ВІЛ інфекція СНІД, (CCR5 антагоніст, в розробці)	
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	ВІЛ інфекція СНІД	
Інгібітор інтегрази MK-0518 Ралтегравір	Merck	Комбінація тенофовіру дізопроксилфумаратна сіль(VIREAD®) та EMTRIVA®(Емтрицитабін)	
TRUVADA®	Gilead	ВІЛ Інфекція СНІД в розробці	
Інгібітор інтегрази GS917/JTK-303 Елвітегравір	Gilead/Japan Tobacco	Комбінація тенофовіру дізопроксилфумаратної солі (VIREAD®), EMTRIVA®(Емтрицитабін), та SUSTIVA® (Ефавіренц)	
Потрійна комбінація лікарських засобів ATRIPLA®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	ВІЛ інфекція СНІД в розробці	
FESTINAVIR®4'-етиніл-d4T	Oncolys BioPharma BMS	ВІЛ інфекція СНІД	
CMX-157 Ліпідний кон'югат нуклеотидного тенофовіру	Chimerix	ВІЛ інфекція СНІД	
GSK1349572 інгібітор інтегрази долутегравір	GSK	ВІЛ інфекція СНІД	
S/GSK1265744 Інгібітор інтегрази	GSK	ВІЛ інфекція СНІД	
ІМУНОМОДУЛЯТОРИ			
Назва лікарського засобу AS-101	Виробник Wyeth-Ayerst	Показання СНІД	
Бропіримін	Pharmacia Upjohn	Прогресуючий СНІД	
Ацеманнан	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	СНІД, ARC	
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	СНІД, саркома Капоші	
FP-21399	Fuki ІмуноPharm	Блоки злиття ВІЛ з CD4+ клітинами	
Гама-інтерферон	Genentech	ARC, в комбінації з/TNF (фактором некрозу пухлини)	

Гранулоцитарно-макрофагальний ніестимулюючий фактор	коло-	Genetics Institute Sandoz	СНІД
Гранулоцитарно-макрофагальний ніестимулюючий фактор	коло-	Hoechst-Roussel Immunex	СНІД
Гранулоцитарно-макрофагальний ніестимулюючий фактор	коло-	Schering-Plough	СНІД, комбінація з/AZT
Імуностимулятор мінімальної нуклеосомі IL-2 Інтерлейкін-2	ВІЛ	Rorer	Серопозитивний ВІЛ
IL-2 Інтерлейкін-2		Cetus	СНІД, в комбінації w/AZT
IL-2 Інтерлейкін-2		Hoffman-LaRoche Immunex	СНІД, ARC, ВІЛ, в комбінації з/AZT
IL-2 Інтерлейкін-2(альдеслукін)		Chiron	СНІД, зростання в підрахунку CD4 клітин
Імунний глобулін внутрішньовенний(людський)		Cutter Biological (Berkeley, CA)	дитячий СНІД, в комбінації з/AZT
IMREG-1		Imreg (New Orleans, LA)	СНІД, саркома Капоші, ARC, PGL
IMREG-2		Imreg (New Orleans, LA)	СНІД, саркома Капоші, ARC, PGL
Імутіолу діетил дитіокарбамат		Merieux Institute	СНІД, ARC
Альфа-2 інтерферон		Schering Plough	Саркома Капоші з/AZT, СНІД
Метіонін-енкефалін		TNI Pharmaceutical(Chicago, IL)	СНІД, ARC
МТР-РЕ Мураміл-трипептид		Ciba-Geigy Corp.	Саркома Капоші
Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор		Amgen	СНІД, в комбінації з/AZT
Ремуне		Immune Response Corp.	Імунотерапевтичний
rCD4 рекомбінантний розчинний людський CD4		Genentech	СНІД, ARC
rCD4-IgG hybrids			СНІД, ARC
Рекомбінантний розчинний людський CD4	розчинний	Biogen	СНІД, ARC
Інтерферон Альфа 2a		Hoffman-La Roche	Саркома Капоші СНІД, ARC, в комбінації з/AZT
SK&F106528 розчинний T4		Smith Kline	ВІЛ інфекція
Тимопентин		Imunobiology Research Institute(Annandale, NJ)	ВІЛ інфекція
Фактор некрозу пухлини; TNF		Genentech	ARC, в комбінації з/ама інтерфероном
ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ЗАСОБИ			
Назва лікарського засобу		Виробник	Показання
Кліндаміцин з примаксіном		Pharmacia Upjohn	PCP
Флуконазол		Pfizer	криптококковий менінгіт, кандидоз
Пастилка ністатина пастилка		Squibb Corp.	Попередження орального кандидозу
орнідилу ефлорнітин		Merrell Dow	PCP
Пентамідину ізетіонат (в.м. та в.в.)		LyphoMed (Rosemont, IL)	Лікування PCP
Триметоприм			Протибактеріальний
Триметоприм/сульфа			Протибактеріальний
Піритрексим		Burroughs Wellcome	Лікування PCP
Пентамідину ізетіонат для інгаляції	для	Fisons Corporation	Профілактика PCP
Спіраміцин		Rhone-Poulenc	Криптоспоридійна діарея
Інтраконазол- R51211		Janssen-Pharm.	гістоплазмоз; криптококковий менінгіт
Триметрексат		Warner-Lambert	PCP

Даунорубіцин		NeXstar, Sequus	Саркома Капоші
Рекомбінантний людський еритропоетин	людський	Ortho Pharm. Corp.	Тяжка анемія асоц. з AZT терапією
Рекомбінантний людський гормон росту	людський	Serono	пов'язане зі СНІДом виснаження, кахексія
Мегестролу ацетат		Bristol-Myers Squibb	Лікування анорексії, асоц. з/СНІД
Тестостерон		Alza, Smith Kline	пов'язане зі СНІДом виснаження
Загальне харчування	ентеральне	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Діарея та малабсорбція пов'язане зі СНІДом

Крім того, сполуки за винаходом, представлені в даному документі, можуть застосовуватися в комбінації з інгібіторами входу ВІЛ. Приклади таких інгібіторів входу ВІЛ обговорюються в DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; та DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194 та Inhibitors of the entry of HIV into host cells. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery & Development(2003),6(4),451-461. Зокрема, сполуки може застосовуватися в комбінації з інгібіторами приєднання, інгібіторами злиття, та антагоністами хемокінового рецептора, націленого на або CCR5, або CXCR4 співрецептор. Інгібітори приєднання ВІЛ також є представленими в US 7,354,924 та US 7,745,625.

Зрозуміло, що обсяг комбінацій сполук за даною заявкою з антивірусними засобами проти СНІД, імуномодуляторами, протиінфекційними засобами, інгібіторами входу ВІЛ або вакцинами не обмежується переліком в наведеній вище таблиці, але включає, в принципі, будь-яку комбінацію з будь-якою фармацевтичною композицією, корисною для лікування СНІДу.

Переважними комбінаціями є одночасні або почергові способи лікування сполукою за винаходом та інгібітором ВІЛ протеази та/або нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази ВІЛ. Необов'язковий четвертий компонент у комбінації представляє собою нуклеозидний інгібітор ВІЛ зворотної транскриптази, такі як AZT, 3TC, ddC або ddI. Переважний інгібітор протеази ВІЛ представляє собою REYATAZ® (активного інгредієнт Атазанавір). Як правило, доза від 300 до 600 мг вводиться один раз на день. Він може спільно вводиться з низькою дозою Ритонавіру (від 50 до 500 мг). Інший переважний інгібітор протеази ВІЛ представляє собою KALETRA®. Інший корисний інгібітор протеази ВІЛ представляє собою індинавір, який є сульфатною сіллю N-(2(R)-гідрокси-1-(S)-інданіл)-2(R)-фенілметил-4-(S)-гідрокси-5-(1-(4-(3-піридилметил)-2(S)-N'-(трет-бутилкарбоксамідо)піперазиніл))пентанаміду етаноліату, та є синтезованим відповідно до U.S. 5,413,999. Індинавір, як правило, вводиться в дозуванні 800 мг тричі на день. Інший переважний інгібітор протеази представляє собою нелфінавір та ритонавір. Інший переважний інгібітор протеази ВІЛ представляє собою саквінавір, який вводиться в дозуванні 600 або 1200 мг тричі на день. Переважні нуклеозидні інгібітори ВІЛ зворотної транскриптази включають ефавіренц. Дані комбінації можуть мати неочікувані ефекти щодо обмеження поширення та ступеню інфікування ВІЛ. Переважні комбінації включають наступні (1) індинавір з ефавіренцом, та, необов'язково, AZT та/або 3TC та/або ddI та/або ddC; (2) індинавір, та будь-який з AZT та/або ddI та/або ddC та/або 3TC, зокрема, індинавір та AZT та 3TC; (3) ставудин та 3TC та/або зидовудин; (4) тенофовіру дизопротилфумаратна сіль та емтрицитабін.

В таких комбінаціях сполука(и) за винаходом та інші активні агенти можуть вводиться окремо або в поєднанні. Крім того, введення одного елемента може бути до, паралельно або після введення іншого(их) агента(ів).

ЗГАЛЬНИЙ ХІМІЧНИЙ ПІДХІД (СПОСОБИ СИНТЕЗУ)

Представлений винахід включає сполуки формули I, їх фармацевтичні препарати, та їх застосування у пацієнтів, які страждають від або є чутливими до ВІЛ інфекції. Сполуки формули I також включають їх фармацевтично прийнятні солі. Процедури щодо отримання сполук формули I та проміжних сполук, використовуваних для їх синтезу є описаними після Скорочень.

Скорочення

Одне або декількох з наступних скорочень, більшість з яких є загальноприйнятими скороченнями, добре відомими кваліфікованим фахівцям в даній галузі, можуть застосовуватися по всьому опису винаходу та прикладах:

к.т.=кімнатна температура

BHT=2,6-ди-трет-бутил-4-гідрокситолуол

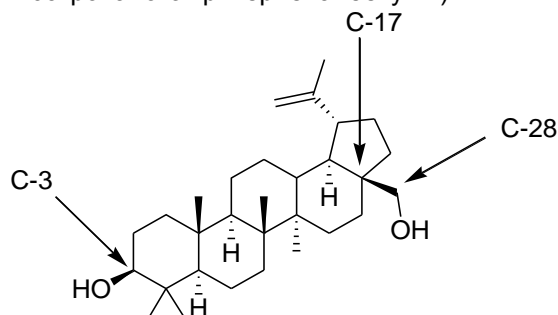
	CSA=камфорсульфонова кислота
	LDA=літію діізопропіламід
	KHMDS=калію біс(триметилсиліл)амід
	SFC=надкритична рідинна хроматографія
5	Кільк.=кількісний
	TBDMS=трет-бутилдиметилсилан
	PTFE=політетрафлуоретилен
	NMO=4-метилморфолін-N-оксид
	ТГФ=тетрагідрофуран
10	ТШХ=тонкошарова хроматографія
	ДХМ=дихлорметан
	ДХЕ=дихлоретан
	ТФО=трифлуороцтова кислота
	PX-MS=рідинна хроматографія мас-спектроскопія
15	Преп.=препаративна
	ВЕРХ=високоефективна рідинна хроматографія
	DAST=(діетиламіно)сульфуру трифлуорид
	TEA=триетиламін
	DIPEA=N,N-діізопропілетиламін
20	HATU=[O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафлуорфосфат]
	DCC=N,N'-дициклогексилкарбодіімід
	DMAP=диметиламінопіридин
	TMS=триметилсиліл
	ЯМР=ядерно-магнітний резонанс
25	DPRA=дифеніл фосфорил азид
	AIBN=азобісізобутиронітрил
	TBAF=тетрабутиламонію флуорид
	ДМФ=диметилформамід
	TBTU=O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафлуорборат
30	Хв.=хвилина(и)
	Год.=година(и)
	нас.=насиченого
	TEA=триетиламін
	EtOAc=етилацетат
35	ТФО=трифлуороцтова кислота
	PCC=піридинію хлорхромат
	ТШХ=тонкошарова хроматографія
	Tf ₂ NPh=(трифлуорметилсульфоніл)метансульфонамід
	діоксан=1,4-діоксан
40	PG=захисна група
	атм.=атмосфера(и)
	моль=моль(и)
	ммоль= мілімоль(и)
	мг=міліграм(и)
45	мкг=мікрограм(и)
	мкл=мікролітр(и)
	мкм=мікрометр(и)
	мм=міліметр(и)
	об./хв.=кількість обертів на хвилину
50	ВМ=вихідний матеріал
	ТШХ=тонкошарова хроматографія
	АР=відсоток площі
	екв.=еквівалент(и)
	DMP=перйодинат Десса-Мартіна
55	TMSCl=триметилсилілхлорид
	TBSCl=трет-бутилдиметилсилілхлорид
	TBSOTf=триметилсилілтрифлуорметансульфонат
	PhMe=толуол
	PhNTf ₂ =N-Феніл-біс(трифлуорметансульфонімід)
60	S-Phos=2-Дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл

TFDO=метил(трифлуорметил)діоксиран

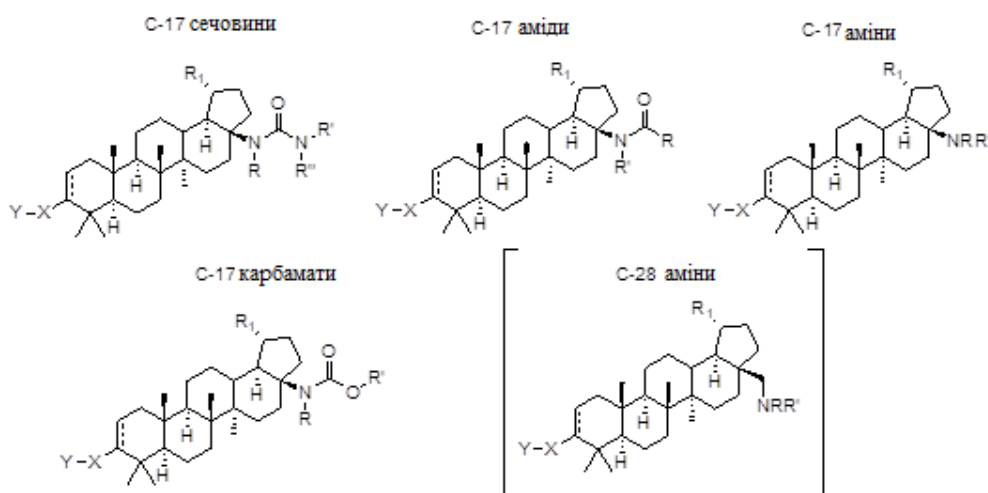
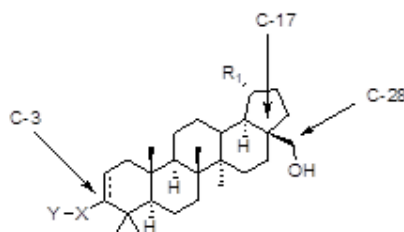
TEMPO=2,2,6,6-тетраметилпіперидинілокси

DI=деіонізована вода

- 5 Терміни «C-3» та «C-28» стосуються певних положень тритерпенового ядра як пронумеровано відповідно до правил IUPAC (положення зображені нижче по відношенню до проілюстрованого тритерпена: бетулін):



Такої самої нумерації дотримуються при посиланні на серії сполук в схемах та загальних описах способів.



10

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади ілюструють типові способи синтезу сполук формули I як загально описано вище. Дані приклади є тільки ілюстративними та не є призначеними обмежувати винахід будь-яким чином. Реагенти та вихідні матеріали є легко доступними для

15

Хімія

Типові процедури та характеристики вибраних прикладів:

20

Якщо не зазначено інше, розчинники та реагенти використовувались безпосередньо як отримано з комерційних джерел, та реакції проводили в атмосфері азота. Флеш хроматографію проводили на силікагелі 60 (0,040-0,063 розмір частинок; ЕМ наукова поставка). Спектри ^1H ЯМР реєстрували на Bruker DRX-500f з 500 МГц (або Bruker AV 400 МГц, Bruker DPX-300B, або Varian Gemini 300 з 300 МГц як встановлено). Хімічні зсуви записуються в м.ч. в δ шкалі по відношенню до $\delta\text{TMS}=0$. Наступні внутрішні стандарти використовувались для залишкових протонів в наступних розчинниках: CDCl_3 (δ_{H} 7,26), CD_3OD (δ_{H} 3.30), оцтова- d_4 (Оцтова Кислота

d₄) (δ_H 11,6, 2,07), ДМСО суміш або ДМСО-D₆-CDCl₃ (δ_H 2,50 та 8,25) (співвідношення 75%:25%), та ДМСО-D₆ (δ_H 2,50). Стандартні акроніми застосовувались для опису картини мультиплетності: с (синглет), ш с (широкий синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), т (мультиплет), ш (широкий), вид. (видимий). Константа спин-спінової взаємодії (J) виражається в Герцах. Всі дані рідинної хроматографії (РХ) реєстрували на рідинному хроматографі Shimadzu LC-10AS, використовуючи детектор УФ-видимий SPD-10AV, а дані мас-спектрометрії (МС) визначали, використовуючи Micromass Platform для РХ в режимі електроспрей.

Способи РХ-МС

Спосіб РХ-МС 1:

Початковий % В=0

Кінцевий % В=100

Градiєнт часу=2 хв.

Швидкість потоку=1 мл/хв.

Довжина хвилі=220 нм

Розчинник А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% ТФО

Розчинник В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% ТФО

Колонка=Phenomenex C18 2,0 x 30 мм 3 мкм.

Спосіб РХ-МС 2:

Початковий % В=20

Кінцевий % В=100

Градiєнт часу=3 хв.

Швидкість потоку=0,6 мл/хв.

Довжина хвилі=220 нм

Розчинник А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% ТФО

Розчинник В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% ТФО

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

Спосіб РХ-МС 3:

Початковий % В=20

Кінцевий % В=100

Градiєнт часу=2 хв.

Швидкість потоку=0,6 мл/хв.

Довжина хвилі=220 нм

Розчинник А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% ТФО

Розчинник В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% ТФО

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

Спосіб РХ-МС 4:

Початковий % В=0

Кінцевий % В=100

Градiєнт часу=4 хв.

Швидкість потоку=0,8 мл/хв.

Довжина хвилі=220 нм

Розчинник А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% ТФО

Розчинник В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% ТФО

Колонка=Phenomenex C18 2,0 x 50 мм 3 мкм.

Спосіб РХ-МС 5:

Початковий % В=20

Кінцевий % В=100

Градiєнт часу=3 хв.

Швидкість потоку=0,8 мл/хв.

Довжина хвилі=220 нм

Розчинник А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% ТФО

Розчинник В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% ТФО

Колонка=Phenomenex C18 2,0 x 50 мм 3 мкм.

Спосіб РХ-МС 6:

Початковий % В=20

Кінцевий % В=100

Градiєнт часу=2 хв.

Швидкість потоку=0,8 мл/хв.

Довжина хвилі=220 нм

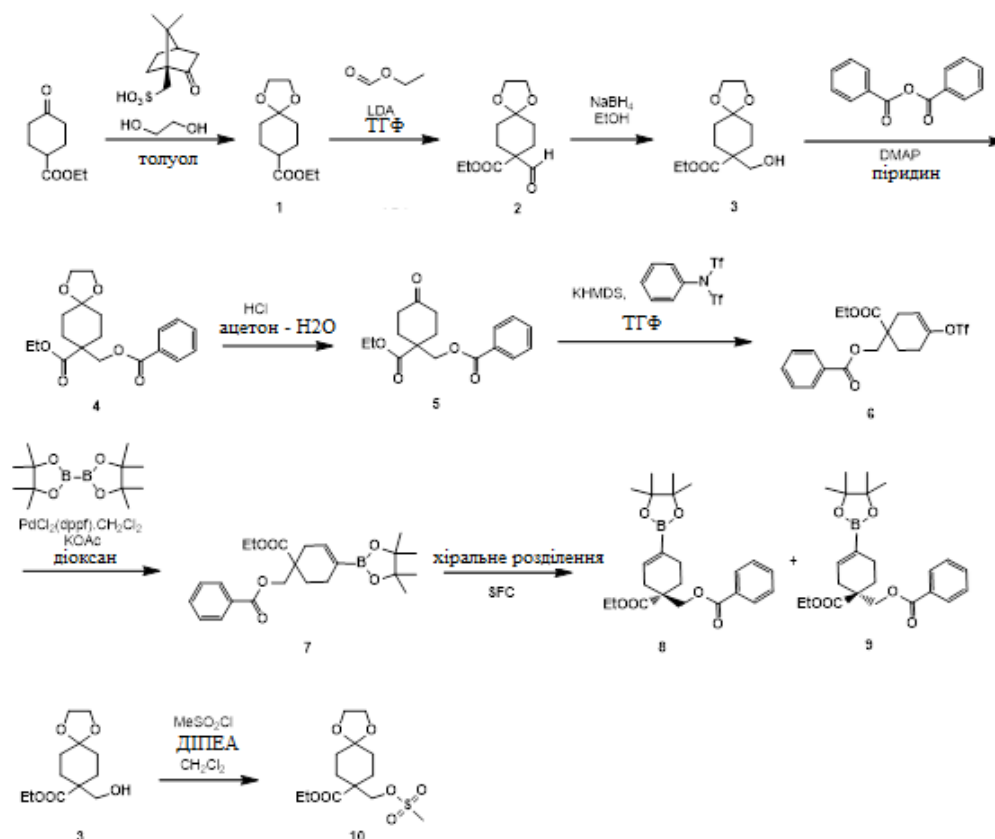
Розчинник А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% ТФО

	Розчинник В=90% MeOH - 10% H ₂ O - 0,1% ТФО
	Колонка=Phenomenex C18 2,0 X 50 мм 3 мкм.
	Спосіб РХ-МС 7:
	Початковий % В=20
5	Кінцевий % В=100
	Градiєнт часу=2 хв.
	Швидкість потоку=0,5 мл/хв.
	Довжина хвилі=220 нм
	Розчинник А=10% MeOH - 90% H ₂ O - 0,1% ТФО
10	Розчинник В=90% MeOH - 10% H ₂ O - 0,1% ТФО
	Колонка=Xbridge Phenyl 2,1 X 50 мм 2,5 мкм.
	Спосіб РХ-МС 8:
	Початковий % В=20
	Кінцевий % В=100
15	Градiєнт часу=2 хв.
	Швидкість потоку=0,8 мл/хв.
	Довжина хвилі=220 нм
	Розчинник А=10% MeOH - 90% H ₂ O - 0,1% ТФО
	Розчинник В=90% MeOH - 10% H ₂ O - 0,1% ТФО
20	Колонка=Xbridge Phenyl 2,1 X 50 мм 2,5 мкм.
	Спосіб РХ-МС 9:
	Початковий % В=0
	Кінцевий % В=100
	Градiєнт часу=2 хв.
25	Швидкість потоку=1,0 мл/хв.
	Довжина хвилі=220 нм
	Розчинник А=5% MeCN - 95% H ₂ O - 10 мМ Амонію ацетат
	Розчинник В=95% MeCN - 5% H ₂ O - 10 мМ Амонію ацетат
	Колонка=PHENOMENEX-LUNA C18 2,0 X 30 мм 3 мкм.
30	Спосіб РХ-МС 10:
	Початковий % В=0
	Кінцевий % В=100
	Градiєнт часу=4 хв.
	Швидкість потоку=0,6 мл/хв.
35	Довжина хвилі=220 нм
	Розчинник А=10% MeOH - 90% H ₂ O - 0,1% ТФО
	Розчинник В=90% MeOH - 10% H ₂ O - 0,1% ТФО
	Колонка=Xbridge Phenyl 2,1 X 50 мм 2,5 мкм.
	Спосіб РХ-МС 11:
40	Початковий % В=0
	Кінцевий % В=100
	Градiєнт часу=4 хв.
	Швидкість потоку=0,8 мл/хв.
	Довжина хвилі=220 нм
45	Розчинник А=10% MeOH - 90% H ₂ O - 0,1% ТФО
	Розчинник В=90% MeOH - 10% H ₂ O - 0,1% ТФО
	Колонка=Phenomenex C18 2,0 X 50 мм 3 мкм.
	Спосіб РХ-МС 12:
	Початковий % В=40
50	Кінцевий % В=60
	Градiєнт часу=4 хв.
	Швидкість потоку=0,8 мл/хв.
	Довжина хвилі=254 нм
	Розчинник А=10% MeOH - 90% H ₂ O - 0,1% ТФО
55	Розчинник В=90% MeOH - 10% H ₂ O - 0,1% ТФО
	Колонка=Xbridge Phenyl 2,1 X 50 мм 2,5 мкм.
	Спосіб РХ-МС 13:
	Початковий % В=35
	Кінцевий % В=100
60	Градiєнт часу=4 хв.

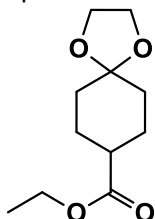
- Швидкість потоку=0,8 мл/хв.
Довжина хвилі=220 нм
Розчинник А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% ТФО
Розчинник В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% ТФО
- 5 Колонка=Phenomenex C18 2,0 X 50 мм 3 мкм
Спосіб РХ-МС 14
Умови: 0% В→100% В понад 4 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 1 хв.
Розчинник А: 90% води, 10% метанол, 0,1% ТФО
Розчинник В: 10% води, 90% метанол, 0,1% ТФО
- 10 Колонка: Phenomenex Luna C18, 3 мм, 2,0 x 50 мм
Швидкість потоку: 1 мл / хв.
Довжина хвилі детектора: 220 нм
Спосіб РХ-МС 15
Умови: 0% В → 100% В понад 2 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 1 хв.
Розчинник А: 90% води, 10% метанол, 0,1% ТФО
Розчинник В: 10% води, 90% метанол, 0,1% ТФО
Колонка: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 мм, 3 мкм
Швидкість потоку: 1 мл / хв.
Довжина хвилі детектора: 220 нм
- 20 Спосіб РХ-МС 16
Початковий %В=2, Кінцевий %В=98 понад 1,5 хвилинний градієнт; утримання при 98%В протягом 0,5 хв.
Швидкість потоку=0,8 мл / хв.
Довжина хвилі детектора=220 нм
- 25 Розчинник А=100% води, 0,05% ТФО
Розчинник В=100% ацетонітрил, 0,05% ТФО
Колонка=Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1 X 50 мм 1,7 мкм
Темп. печі=40 °С
Спосіб РХ-МС 17
Початковий %В=2, Кінцевий %В=98 понад 3 хвилинний градієнт; утримання при 98%В протягом 1 хв.
- 30 Швидкість потоку=0,8 мл / хв.
Довжина хвилі детектора=220 нм
Розчинник А=100% води, 0,05% ТФО
- 35 Розчинник В=100% ацетонітрил, 0,05% ТФО
Колонка=Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм
Темп. печі=40 °С
Спосіб РХ-МС 18
Початковий %В=0, Кінцевий %В=100 понад 4 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 1 хв.
- 40 Швидкість потоку=0,8 мл / хв.
Довжина хвилі детектора=220 нм
Розчинник А=95% води, 5% ацетонітрил, 10 мМ амонію ацетат
Розчинник В=5% води, 95% ацетонітрил, 10 мМ амонію ацетат
- 45 Колонка=Phenomenex Luna C18, 50 x 2 мм, 3 мкм
Темп. печі=40 °С
Спосіб РХ-МС 19
Початковий %В=2, Кінцевий %В=98 понад 4 хвилинний градієнт; утримання при 98% В протягом 1 хв.
- 50 Швидкість потоку=0,8 мл / хв.
Довжина хвилі детектора=220 нм
Розчинник А=100% води, 0,05% ТФО
Розчинник В=100% ацетонітрил, 0,05% ТФО
Колонка=Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм
- 55 Темп. печі=40 °С
Спосіб РХ-МС 20
Початковий %В=2, Кінцевий %В=98 понад 2 хвилинний градієнт; утримання при 98% В протягом 1 хв.
- 60 Швидкість потоку=0,8 мл / хв.
Довжина хвилі детектора=220 нм

- Розчинник А=100% води, 0,05% ТФО
 Розчинник В=100% ацетонітрил, 0,05% ТФО
 Колонка=Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм
 Темп. печі=40 °С
- 5 Спосіб РХ-МС 21
 Початковий %В=0, Кінцевий %В=100 понад 2 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 3 хв.
 Швидкість потоку=0,8 мл / хв.
 Довжина хвилі детектора=220 нм
- 10 Розчинник А=95% води, 5% ацетонітрил, 10 мМ амонію ацетат
 Розчинник В=5% води, 95% ацетонітрил, 10 мМ амонію ацетат
 Колонка=Phenomenex Luna C18, 50 x 2 мм, 3 мкм
 Темп. печі=40 °С
 Спосіб препаративної ВЕРХ
 Спосіб препаративної ВЕРХ 1
 Умови: 30% В → 100% В понад 20 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 4 хв.
 Розчинник А: 5% ацетонітрил, 95% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В: 95% ацетонітрил, 5% води 0,1% ТФО
 Колонка: Waters Xbridge 30 x 100 мм, 5 мкм
- 20 Швидкість потоку: 40 мл/хв.
 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Спосіб препаративної ВЕРХ 2
 Умови: 10% В → 100% В понад 25 хвилинний градієнт
 Розчинник А: 5% ацетонітрил, 95% води, 0,1% ТФО
- 25 Розчинник В: 95% ацетонітрил, 5% води 0,1% ТФО
 Колонка: Waters Sunfire 30 x 150 мм, 5 мкм
 Швидкість потоку: 40 мл/хв.
 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Спосіб препаративної ВЕРХ 3
 Умови: 10% В → 100% В понад 20 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 5 хв.
 Розчинник А: 5% ацетонітрил, 95% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В: 95% ацетонітрил, 5% води 0,1% ТФО
 Колонка: Waters Sunfire 30 x 150 мм, 5 мкм
 Швидкість потоку: 40 мл/хв.
- 35 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Спосіб препаративної ВЕРХ 4
 Умови: 30% В→100% В понад 20 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 5 хв.
 Розчинник А: 5% ацетонітрил, 95% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В: 95% ацетонітрил, 5% води 0,1% ТФО
- 40 Колонка: Waters Sunfire 30 x 150 мм, 5 мкм
 Швидкість потоку: 40 мл/хв.
 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Спосіб препаративної ВЕРХ 5:
 Початковий % В=20, Кінцевий % В=100 понад 10 хвилинний градієнт, утримання при 100% В
- 45 протягом 4 хв.
 Швидкість потоку=50 мл/хв.
 Довжина хвилі=220
 Пара розчинників=Вода - ацетонітрил- ТФО
 Розчинник А=90% води -10% ацетонітрил-0,1% ТФО
- 50 Розчинник В=10% води -90% ацетонітрил-0,1% ТФО
 Колонка=Waters Sunfire C18, 5 мкм, 30 x 150 мм
 Спосіб препаративної ВЕРХ 6
 Умови: 0% В → 100% В понад 20 хвилинний градієнт
 Розчинник А: 10% ацетонітрил, 90% води, 0,1% ТФО
- 55 Розчинник В: 90% ацетонітрил, 10% води 0,1% ТФО
 Колонка: Waters Sunfire C18, 30 x 150 мм, 5 мкм
 Швидкість потоку: 50 мл/хв.
 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Спосіб препаративної ВЕРХ 7
- 60 Умови: 30% В → 100% В понад 20 хвилинний градієнт

- Розчинник А: 10% ацетонітрил, 90% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В: 90% ацетонітрил, 10% води 0,1% ТФО
 Колонка: Waters Sunfire C18, 30 x 150 мм, 5 мкм
 Швидкість потоку: 50 мл/хв.
- 5 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Спосіб препаративної ВЕРХ 8
 Умови: 20% В → 100% В понад 15 хвилинний градієнт
 Розчинник А: 10% ацетонітрил, 90% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В: 90% ацетонітрил, 10% води 0,1% ТФО
- 10 Колонка: Waters Sunfire C18, 30 x 150 мм, 5 мкм
 Швидкість потоку: 50 мл/хв.
 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Способи препаративної РХСТ
 Спосіб препаративної РХСТ 1
 Умови: 30% В понад 1 об'єм колонки, градієнт від 30%В до 80%В понад 7 об'ємів колонки, градієнт від 80%В до 100%В понад 0,5 об'ємів колонки, 100%В понад 2 об'єми колонки
 Розчинник А=5% ацетонітрил, 95% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В=95% ацетонітрил, 5% води 0,1% ТФО
 Колонка=Redi Sep Gold (150 g)
- 20 Швидкість потоку=60 мл/хв.
 Довжина хвилі детектора=220 нм
 Спосіб препаративної РХСТ 2
 Умови: 30% В понад 1 об'єм колонки, градієнт від 30%В до 80%В понад 10 об'ємів колонки, 100%В понад 2 об'єми колонки
- 25 Розчинник А=5% ацетонітрил, 95% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В=95% ацетонітрил, 5% води 0,1% ТФО
 Колонка=Redi Sep Gold (150 g)
 Швидкість потоку=60 мл/хв.
 Довжина хвилі детектора=220 нм
- 30 Способи аналітичної ВЕРХ
 Спосіб аналітичної ВЕРХ 1
 Умови: 10% В → 100% В понад 15 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 10 хв.
- 35 Розчинник А: 10% метанол, 90% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В: 90% метанол, 10% води, 0,1% ТФО
 Колонка: Waters Sunfire C18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мм
 Швидкість потоку: 1 мл/хв.
 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Спосіб аналітичної ВЕРХ 2
- 40 Умови: 10% В→100% В понад 15 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 10 хв.
 Розчинник А: 10% метанол, 90% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В: 90% метанол, 10% води, 0,1% ТФО
 Колонка: Waters Xbridge Phenyl, 4,6 x 150 мм, 3,5 мм
 Швидкість потоку: 1 мл/хв.
- 45 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Спосіб аналітичної ВЕРХ 3
 Умови: 10% В→100% В понад 15 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 10 хв.
 Розчинник А: 5% ацетонітрил, 95% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В: 95% ацетонітрил, 5% води, 0,1% ТФО
- 50 Колонка: Waters Sunfire C18, 3,0 x 150 мм, 3,5 мкм
 Швидкість потоку: 0,5 мл / хв.
 Довжина хвилі детектора: 220 нм
 Спосіб аналітичної ВЕРХ 4
 Умови: 10% В→100% В понад 15 хвилинний градієнт; утримання при 100% В протягом 10 хв.
- 55 Розчинник А: 5% ацетонітрил, 95% води, 0,1% ТФО
 Розчинник В: 95% ацетонітрил, 5% води, 0,1% ТФО
 Колонка: Waters Xbridge Phenyl, 3,0 x 150 мм, 3,5 мкм
 Швидкість потоку: 0,5 мл / хв.
 Довжина хвилі детектора: 220 нм
- 60 Отримання проміжних сполук

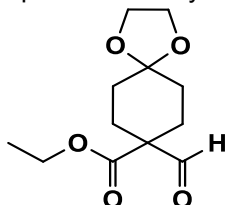


Проміжна сполука 1. Отримання етил 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат.



Суміш з етил 4-оксоциклогексанкарбоксилату (12,7 г, 75 ммоль), етиленгліколю (21 мл, 373 ммоль), (1S)-(+)-10-камфорульфонової кислоти (0,175 г, 0,75 ммоль) та безводного толуолу (300 мл) кип'ялили з вловлювачем води Діна-Старка протягом 8 годин. Суміш гасили 100 мл насиченого розчину натрію бікарбонату та інтенсивно перемішували. Відокремлену органічну фазу промивали водою (100 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елювали сумішшю 0-15 % етилацетат / гексани, отримуючи бажаний продукт у вигляді олії (15,9 г, 99 %). ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,13 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,95 (с, 4H), 2,34 (тт, $J=10,4, 4,0$ Гц, 1H), 1,98 - 1,90 (м, 2H), 1,87 - 1,75 (м, 4H), 1,61 - 1,51 (м, 2H), 1,25 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

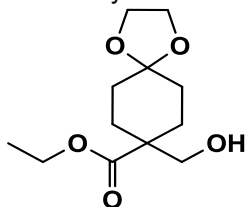
Проміжна сполука 2. Отримання етил 8-форміл-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



До розчину етил 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (21 г, 98 ммоль) в ТГФ (150 мл) при -78°C додавали 2M LDA (64 мл, 127 ммоль) по краплям. Отриманий в результаті розчин перемішували при -78°C протягом 1 год., потім в на крижаній бані протягом 1,5 год. Реакційну суміш знову охолоджували до -78°C та додавали молекулярні сита. Висушений етилформіат (12 мл, 147 ммоль) повільно додавали по краплям понад 1 год. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 год. Холодну баню видаляли, та реакцію по краплям гасили насиченим розчином NH_4Cl в 0,5 N HCl (250 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3 x 200 мл). Об'єднаний

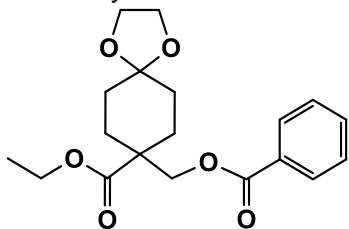
органічний шар промивали насиченим розчином NH_4Cl в 0,5 N HCl (200 мл), насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-20 % етилацетат / гексани, отримуючи бажаний продукт у вигляді олії (9,3 г, 39 %). ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,54 (с, 1H), 4,21 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,98 - 3,90 (м, 4H), 2,25 - 2,16 (м, 2H), 2,10 - 2,01 (м, 2H), 1,74 - 1,60 (м, 4H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Проміжна сполука 3. Отримання етил 8-(гідроксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



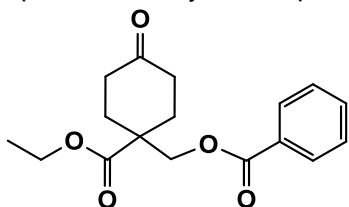
До розчину етил 8-форміл-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (1,0 г, 4,13 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0 °C додавали NaBH_4 (0,187 г, 4,95 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl (10 мл) та потім розбавляли H_2O до розчинення. Суміш екстрагували EtOAc (3 x 50 мл), промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-25 % етилацетат / гексани, отримуючи бажаний продукт у вигляді олії (0,86 г, 85 %). ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,21 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,99 - 3,91 (м, 4H), 3,65 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,19 - 2,11 (м, 2H), 1,68 (дд, $J=6,8$, 5,5 Гц, 4H), 1,63 - 1,57 (м, 2H), 1,29 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Проміжна сполука 4. Отримання етил 8-((бензоїлокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



До розчину етил 8-(гідроксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (3,0 г, 12,3 ммоль) в піридині (60 мл) додавали DMAP (0,3 г, 2,5 ммоль). Суміш нагрівали до 50 °C та додавали бензойний ангідрид (3,1 г, 13,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл), промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-20 % гексан/EtOAc, отримуючи бажаний продукт у вигляді олії (4,3 г, 100 %). ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,01 (дд, $J=8,4$, 1,4 Гц, 2H), 7,60 - 7,54 (м, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,20 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,99 - 3,92 (м, 4H), 2,36 - 2,23 (м, 2H), 1,76 - 1,63 (м, 6H), 1,24 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

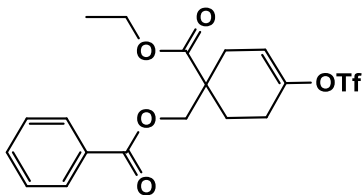
Проміжна сполука 5. Отримання (1-(етоксикарбоніл)-4-оксоциклогексил)метил бензоату.



Розчин етил 8-((бензоїлокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (4,3 г, 12,4 ммоль) в ацетоні (120 мл) та 0,5N HCl (24,8 мл, 12,4 ммоль) перемішували при 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували насиченим водним Na_2CO_3 та частково концентрували в вакуумі, щоб видалити ацетон. Залишок розбавляли H_2O (50 мл) та екстрагували EtOAc (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-30 % гексан/EtOAc, отримуючи бажаний продукт у вигляді олії (3,8 г, 100 %). ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,01 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,62 - 7,55 (м, 1H), 7,49 - 7,42 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,28 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,61 - 2,48 (м, 4H), 2,47 - 2,37 (м, 2H), 1,91

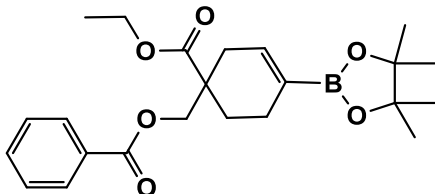
- 1,79 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Проміжна сполука 6. Отримання (1-(етоксикарбоніл)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



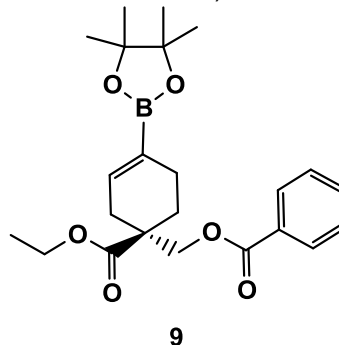
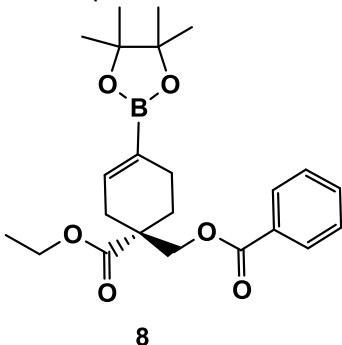
5 Розчин (1-(етоксикарбоніл)-4-оксоциклогексил)метилбензоату (3,8 г, 12,4 ммоль) та 1,1,1-трифлуор-N-феніл-N-((трифлуорметил)сульфоніл)метансульфонамід (4,95 г, 13,8 ммоль) в ТГФ (120 мл) охолоджували до -78 °С. До даного розчину додавали KHMDS (1 М в ТГФ) (16,4 мл, 16,4 ммоль). Отриманий в результаті розчин перемішували при -78 °С протягом 2 год. Реакцію гасили насиченим водним NH₄Cl (50 мл), екстрагували EtOAc (3 x 100 мл). Об'єднані
10 органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-20 % етилацетат / гексани, отримуючи бажаний продукт (3,8 г, 69 %) у вигляді олії. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,00 (дд, J=8,4, 1,1 Гц, 2H), 7,62 - 7,56 (м, 1H), 7,49 - 7,44 (м, 2H), 5,80 (тд, J=3,2, 1,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,40 (м, 2H), 4,21 (кв д, J=7,1, 2,1 Гц, 2H),
15 2,93 - 2,83 (м, 1H), 2,59 - 2,27 (м, 4H), 1,99 - 1,90 (м, 1H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Проміжна сполука 7. (1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоат.



Суміш 3 (1-(етоксикарбоніл)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (3,8 г, 8,7 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (2,4 г, 9,5 ммоль), калію ацетату (2,6 г, 26,0 ммоль) та адукту PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,2 г, 0,260 ммоль) в 1,4-діоксані (80 мл) охолоджували до -78 °С. Проводили три цикли відкачування колби та продування азотом. Суміш перемішували при 70 °С протягом 3 год. Суміш розбавляли водою (50 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим
25 сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-20 % етилацетат / гексани, отримуючи бажаний продукт (5,8 г, 67 %) у вигляді олії. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,00 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 2H), 7,59 - 7,54 (м, 1H), 7,46 - 7,41 (м, 2H), 6,54 (дт, J=3,6, 1,9 Гц, 1H), 4,44 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,39 (д, J=10,8 Гц, 2H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,77 - 2,68 (м, 1H), 2,29 - 2,20 (м, 3H), 2,05 - 1,97 (м, 1H), 1,92 - 1,83 (м, 1H), 1,27 (с, 12H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Проміжні сполуки 8 та 9. Хіральне розділення (S)-(1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату та (R)-(1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



35

Рацемічну суміш розділяли, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (SFC), отримуючи (S)-(1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоат та (R)-(1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-

іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоат.

SFC експериментальні деталі:

Колонка:ChiralCel OJ-H, 30 x 250 мм, 5 мкм

Рухома фаза:5% MeOH / 95% CO₂

5 Тиск:100 бар

Температура:40°C

Швидкість потоку:70 мл/хв.

УФ:225 нм

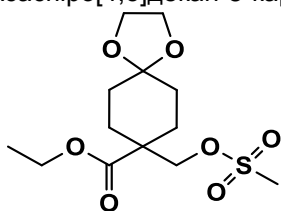
Впорскування:0,50 мл (~100 мг/мл в ІПС:ACN:MeOH, 2:2:1)

10 Збір фракції:Slope & Level (w/ 6 мл/хв. MeOH розділення):

Пік 1 вікно:3,00' - 4,50'

Пік 2 вікно:3,80' - 7,00'

Проміжна сполука 10. Отримання етил 8-(((метилсульфоніл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



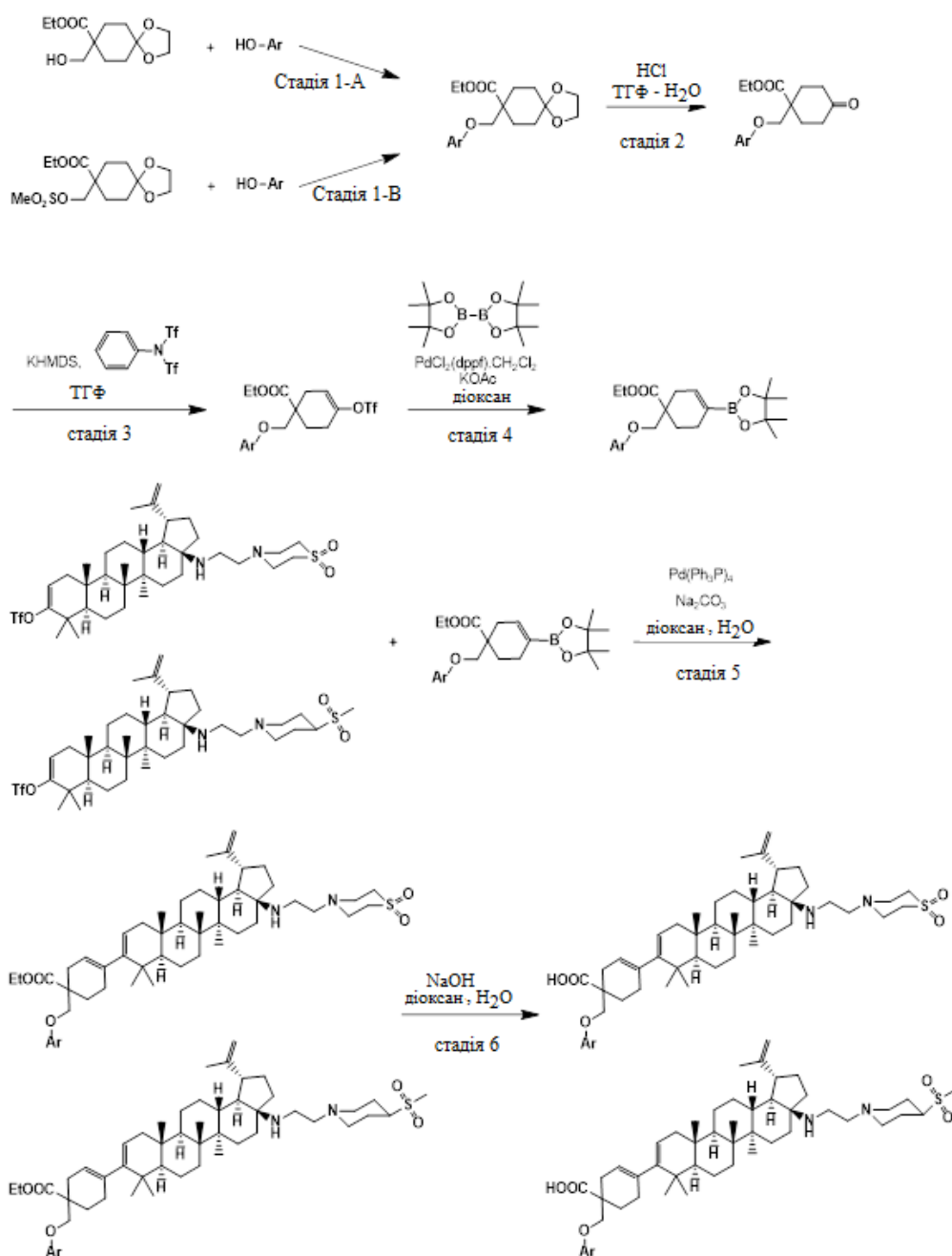
15

До висушеного в вакуумі етил 8-(гідроксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (280 мг, 1,146 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,299 мл, 1,719 ммоль) в атмосфері азоту. Прозорий розчин охолоджували на крижаній бані до холодного стану. До нього додавали, по краплям, чистий метансульфонілхлорид (0,106 мл, 1,375 ммоль), та отриманий в результаті розчин перемішували на крижаній бані та давали досягти к.т. протягом

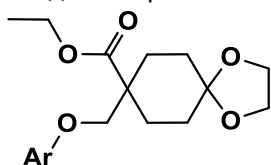
20 ночі. Сиру реакційну суміш чистили на силікагелевій колонці, яку елюювали сумішшю 50% етилацетат / гексани, отримуючи бажаний продукт (304 мг, 82 %). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,26 - 4,17 (м, 4H), 3,97 - 3,93 (м, 4H), 3,00 (с, 3H), 2,24 - 2,15 (м, 2H), 1,73 - 1,61 (м, 6H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H).

25

Загальна процедура А: Отримання С-3 -заміщених похідних циклогексенкарбонової кислоти.



Стадія 1:Отримання етеру.

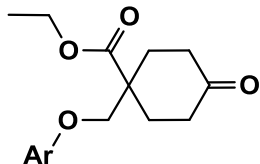


- 5 Стадія 1-A:До розчину етил 8-(гідроксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (проміжної сполуки 3) (1 екв.), реагента Ar-OH (1 екв.) та трифенілфосфіну (1,2 екв.) в ТГФ додавали діізопропілдіазен-1,2-дикарбоксилат (1,2 екв.) по краплях в атмосфері азоту. Отриманий в результаті розчин перемішували при к.т. протягом 1 год., потім при 50 °С протягом 3 дні. Реакційну суміш розбавляли насиченим NH₄Cl, екстрагували EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали етилацетатом / гексанами, отримуючи бажаний продукт.
- 10 Стадія 1-B:Суміш з етил 8-(((метилсульфоніл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-

карбоксилату (1 екв.), цезію карбонату (2,15 екв.) та Ar-OH (3,5 екв.) в ацетонітрилі перемішували при 85 °С понад 48 годин. Неорганічні солі видаляли фільтрацією, та фільтрат промивали водою, екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали етилацетатом / гексанами, отримуючи бажаний продукт.

5

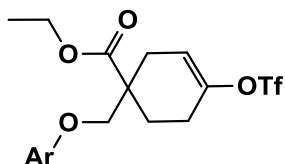
Стадія 2:Отримання кетону.



Розчин продукту зі стадії 1 (1 екв.) та 0,5 N HCl (1 екв.) в ацетоні перемішували при 50 °С протягом 1-2 дні. Реакційну суміш нейтралізували насиченим водним Na₂CO₃ та частково концентрували в вакуумі, щоб видалити ацетон. Залишок розбавляли H₂O, екстрагували EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали етилацетатом / гексанами, отримуючи бажаний кетон.

10

Стадія 3:Отримання трифлату.

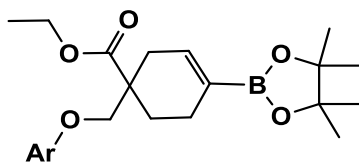


15

До розчину кетону зі стадії 2 (1 екв.) та 1,1,1-трифлуор-N-феніл-N-((трифлуорметил)сульфоніл)-метансульфонамід (1,1 екв.) в ТГФ при -78 °С додавали KHMDS (1 M в ТГФ) (1,3 екв.). Отриманий в результаті від жовтого до оранжевого розчину перемішували при -78 °С протягом 2 год. Реакцію гасили насиченим водним NH₄Cl. Суміш екстрагували EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали етилацетатом / гексанами, отримуючи бажаний трифлат.

20

Стадія 4:Отримання боронату.

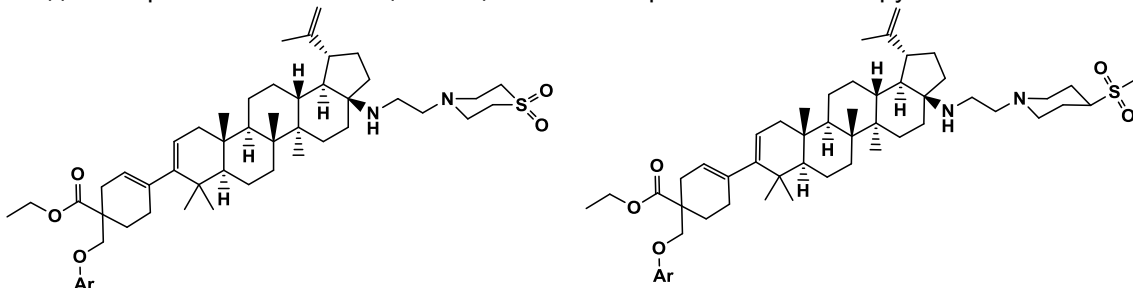


25

В ємності високого тиску, суміш трифлату зі стадії 3 (1 екв.), біс(пінаcolato)диборону (1,1 екв.), KOAc (2,5 екв.) та адукту PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,03 екв.) в 1,4-діоксані прокачували азотом, герметично закривали та нагрівали при 70 °С протягом 2 год. Суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали етилацетатом / гексанами, отримуючи бажаний боронат.

30

Стадія 5:Отримання C-3 -заміщеного циклогексенкарбоксильного естеру.

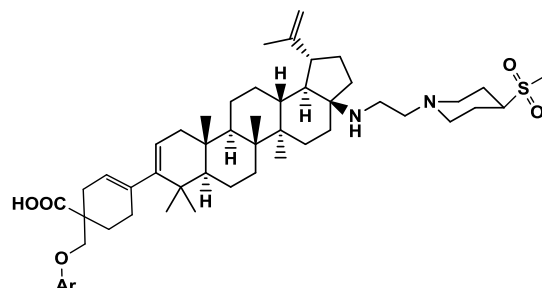
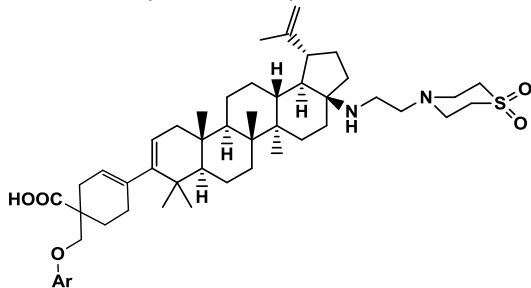


Суміш C3-трифлату (1 екв.), боронату зі стадії 4 (1екв.), Na₂CO₃ H₂O (3 екв.) та Pd(Ph₃P)₄ (0,06 екв.) в діоксані та H₂O (4 : 1), прокачували азотом, герметично закривали та нагрівали при 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок розподіляли між EtOAc та H₂O. Відокремлений водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі.

35

Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали етилацетатом / гексанами, отримуючи бажаний С-3 -заміщений циклогексенкарбоксильний естер.

Стадія 6:Отримання карбонової кислоти.

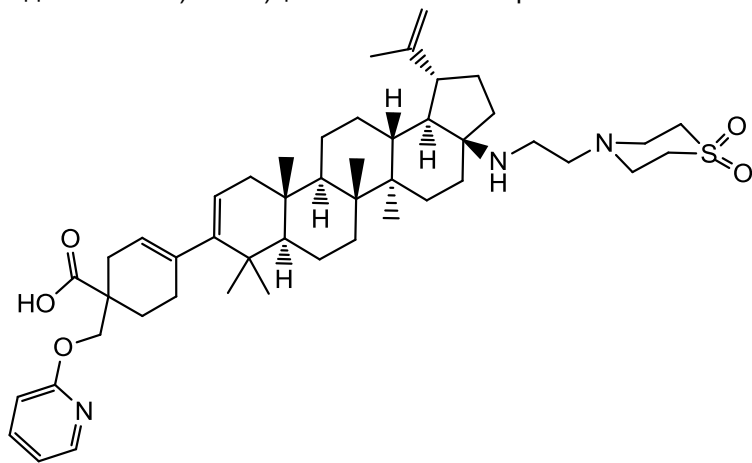


- 5 Розчин естеру зі стадії 5 в 1,4-діоксані, MeOH та 1N NaOH (2:1:1) перемішували при 60-70 °C протягом 1-2 год. Реакційну суміш чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, отримуючи кінцевий продукт.

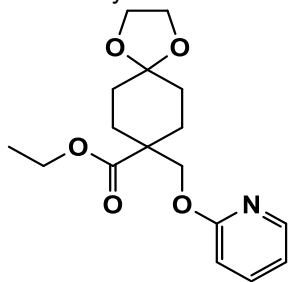
Приклад 1

Отримання

- 10 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

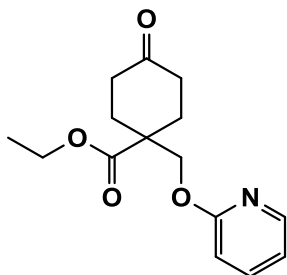


- 15 Стадія 1. Отримання етил 8-((піридин-2-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



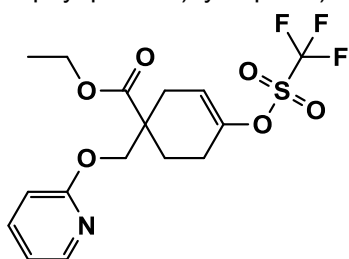
- 20 Названу сполуку отримували з 83 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи піридин-2-ол як реактант. ¹H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,14 (ддд, J=5,0, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (м, 1H), 6,87 (ддд, J=7,1, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,73 (дт, J=8,4, 0,8 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,01 - 3,93 (м, 4H), 2,35 - 2,24 (м, 2H), 1,79 - 1,67 (м, 6H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H). РХ-МС m/z 322,10 (M+H)⁺, 1,93 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 2. Отримання етил 4-оксо-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогексан-1-карбоксилату.



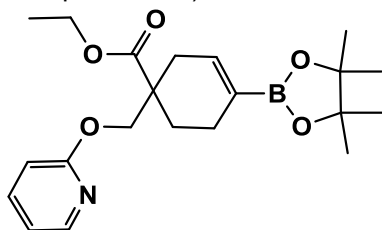
Названу сполуку отримували з 99 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-((піридин-2-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,14 (ддд, $J=5,1, 1,9, 0,8$ Гц, 1H), 7,61 - 7,55 (м, 1H), 6,90 (ддд, $J=7,1, 5,1, 0,9$ Гц, 1H), 6,74 (дт, $J=8,3, 0,8$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,24 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,59 - 2,48 (м, 4H), 2,46 - 2,37 (м, 2H), 1,94 - 1,83 (м, 2H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС m/z 278,05 ($M+H$) $^+$, 1,74 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 3. Отримання етил 1-((піридин-2-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



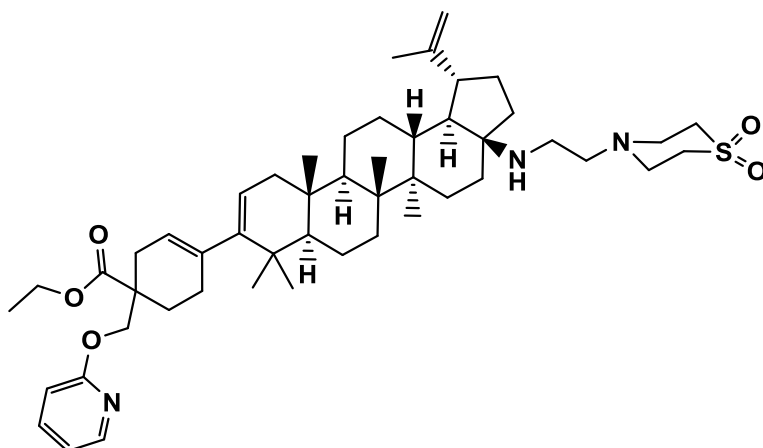
Названу сполуку отримували з 110 % виходом (яка містить PhNHTf) у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 4-оксо-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогексан-1-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,14 (ддд, $J=5,0, 2,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 1H), 6,90 (ддд, $J=7,1, 5,1, 0,9$ Гц, 1H), 6,73 (дт, $J=8,3, 0,8$ Гц, 1H), 5,80 - 5,76 (м, 1H), 4,45 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,18 (кв д, $J=7,1, 1,3$ Гц, 2H), 2,88 - 2,80 (м, 1H), 2,56 - 2,25 (м, 4H), 2,02 - 1,93 (м, 1H), 1,22 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -73,87 (с, 3F). РХ-МС m/z 410,00 ($M+H$) $^+$, 2,24 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 4. Отримання етил 1-((піридин-2-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 75 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-((піридин-2-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,13 (ддд, $J=5,0, 2,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,58 - 7,51 (м, 1H), 6,86 (ддд, $J=7,0, 5,1, 0,9$ Гц, 1H), 6,71 (дт, $J=8,4, 0,8$ Гц, 1H), 6,57 - 6,53 (м, 1H), 4,42 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,14 (кв д, $J=6,7, 1,4$ Гц, 2H), 2,73 (д кв, $J=18,8, 2,8$ Гц, 1H), 2,31 - 2,18 (м, 3H), 2,03 - 1,95 (м, 1H), 1,91 - 1,83 (м, 1H), 1,27 (с, 6H), 1,26 (с, 6H), 1,19 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). РХ-МС m/z 388,20 ($M+H$) $^+$, 2,22 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 5. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

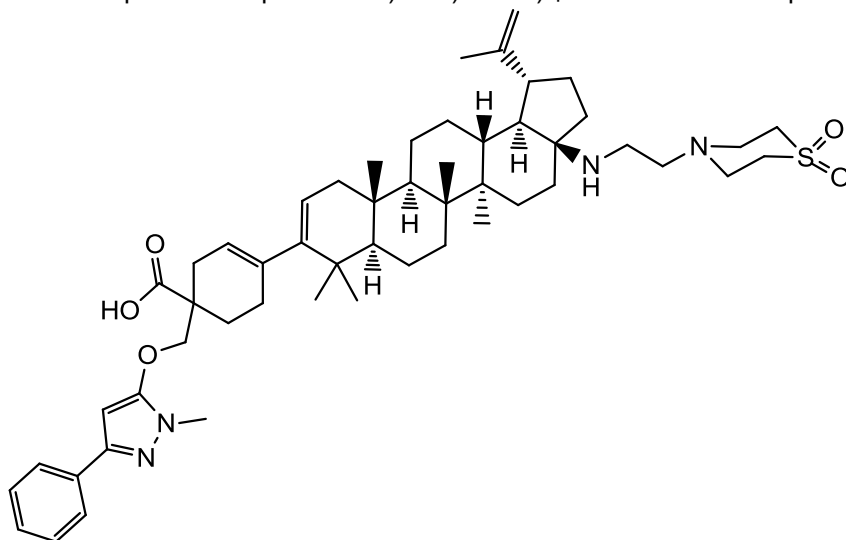


Названу сполуку отримували з 71 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-((піридин-2-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,13 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1H), 7,55 (ддд, J=8,6, 7,0, 2,0 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=7,0, 5,3, 0,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,47 - 4,37 (м, 2H), 4,14 ((кв д, J=6,7, 1,4 Гц, 2H), 3,12 - 2,99 (м, 8H), 2,73 - 2,39 (м, 6H), 2,23 - 0,84 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 - 0,90 (м, 9H), 0,89 (с, 3H). РХ-МС m/z 830,00 (M+H)⁺, 3,74 хв. (Спосіб РХ-МС 2).

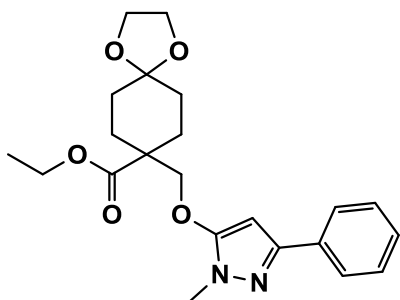
Стадія 6.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 32 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,14 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,52 (м, 1H), 6,89 - 6,84 (м, 1H), 6,73 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,21 - 5,16 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,50 - 4,38 (м, 2H), 3,14 - 2,99 (м, 8H), 2,86 - 2,57 (м, 6H), 2,29 - 0,89 (м, 27H), 1,68 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,97 - 0,91 (м, 6H), 0,85 (с, 3H). РХ-МС m/z 802,50 (M+H)⁺, 3,56 хв. (Спосіб РХ-МС 2).

Приклад 2

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-3-феніл-1H-піразол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

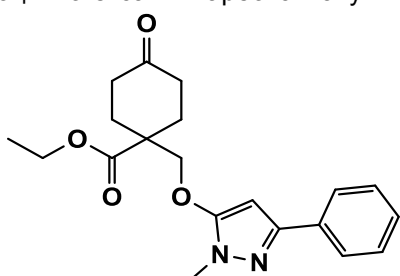


Стадія 1. Отримання етил 8-(((1-метил-3-феніл-1H-піразол-5-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



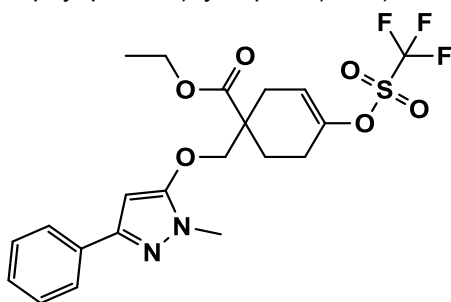
Названу сполуку отримували з 99 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 1-метил-3-феніл-1Н-піразол-5-ол як реактант. ¹H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,78 - 7,70 (м, 2Н), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 2Н), 7,32 - 7,28 (м, 1Н), 5,83 (с, 1Н), 4,21 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 4,12 (с, 2Н), 4,01 - 3,94 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 2,37 - 2,26 (м, 2Н), 1,80 - 1,65 (м, 6Н), 1,31 - 1,26 (м, 3Н). РХ-МС m/z 401,10 (M+H)⁺, 2,17 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 2. Отримання етил 1-(((1-метил-3-феніл-1Н-піразол-5-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилату.



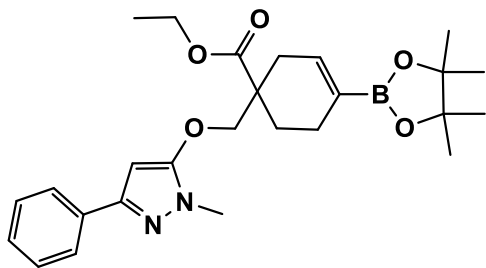
Названу сполуку отримували з 81 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((1-метил-3-феніл-1Н-піразол-5-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,75 - 7,71 (м, 2Н), 7,42 - 7,35 (м, 2Н), 7,32 - 7,27 (м, 1Н), 5,84 (с, 1Н), 4,28 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 4,19 (с, 2Н), 3,68 (с, 3Н), 2,63 - 2,51 (м, 4Н), 2,48 - 2,39 (м, 2Н), 1,92 - 1,81 (м, 2Н), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС m/z 357,15 (M+H)⁺, 1,99 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 3. Отримання етил 1-(((1-метил-3-феніл-1Н-піразол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 68 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((1-метил-3-феніл-1Н-піразол-5-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,75 - 7,71 (м, 2Н), 7,41 - 7,35 (м, 2Н), 7,32 - 7,29 (м, 1Н), 5,84 (с, 1Н), 5,83 - 5,79 (м, 1Н), 4,25 - 4,10 (м, 4Н), 3,67 (с, 3Н), 2,92 - 2,82 (м, 1Н), 2,59 - 2,25 (м, 4Н), 2,00 (ддд, J=13,7, 7,8, 6,4 Гц, 1Н), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3Н). ¹⁹F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -73,83 (с, 3F). РХ-МС m/z 489,20 (M+H)⁺, 2,30 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

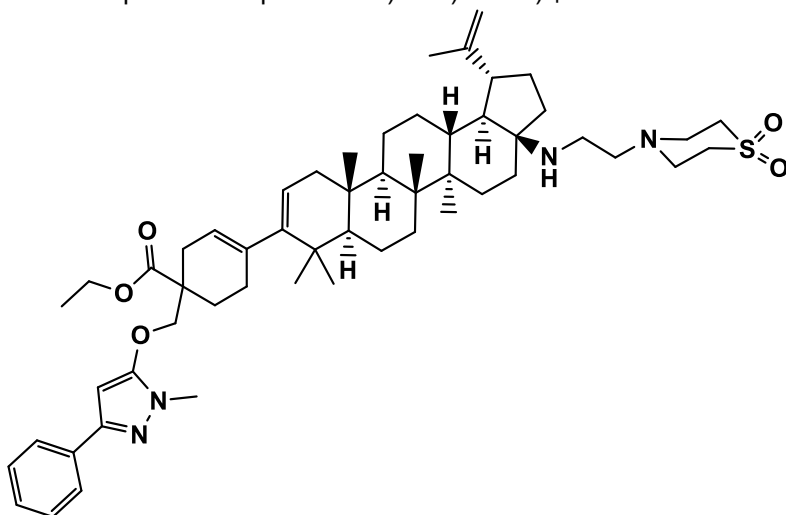
Стадія 4. Отримання етил 1-(((1-метил-3-феніл-1Н-піразол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 68 % виходом у вигляді воску, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((1-метил-3-феніл-1Н-піразол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант.

5 ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,75 - 7,71 (м, 2H), 7,41 - 7,34 (м, 2H), 7,31 - 7,28 (м, J=7,5 Гц, 1H), 6,57 - 6,53 (м, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,23 - 4,11 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 2,76 - 2,67 (м, 1H), 2,32 - 2,12 (м, 3H), 2,03 - 1,86 (м, 2H), 1,27 (с, 12H), 1,23 (т, J=7,0 Гц 3H). PX-MC m/z 467,30 (M+H)⁺, 3,58 хв. (Спосіб PX-MC 2).

10 Стадія 5. Отримання етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-3-феніл-1H-піразол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



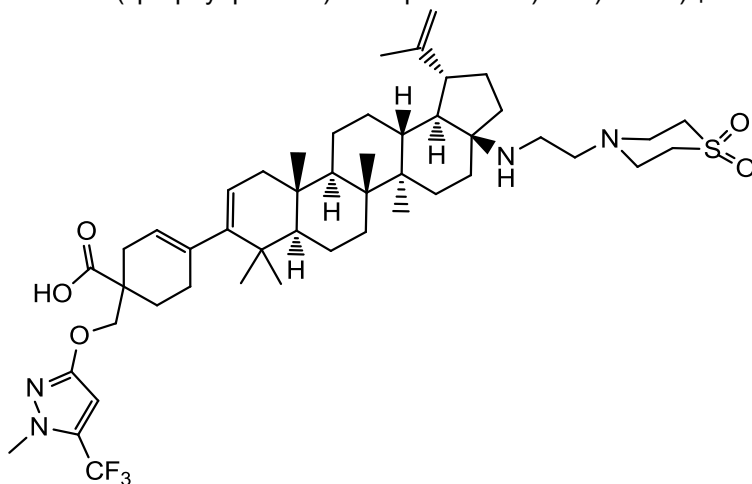
15 Названу сполуку отримували з 59 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-(((1-метил-3-феніл-1H-піразол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,74 - 7,70 (м, 2H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,31 - 7,25 (м, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,36 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,24 - 4,15 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,10 - 2,98 (м, 8H), 2,74 - 2,43 (м, 6H), 2,32 - 1,02 (м, 27H), 1,68 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,97 - 0,91 (м, 9H), 0,86 (с, 3H). PX-MC m/z 909,60 (M+H)⁺, 3,89 хв. (Спосіб PX-MC 2).

20 Стадія 6. 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-3-феніл-1H-піразол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 81 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-3-феніл-1H-піразол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,73 - 7,68 (м, 2H), 7,40 - 7,34 (м, 2H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,22 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,31 - 4,23 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,20 - 3,04 (м, 8H), 2,92 - 2,61 (м, 6H), 2,24 - 1,10 (м, 27H), 1,73 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,92 (с, 3H). PX-MC m/z 881,55 (M+H)⁺, 3,77 хв. (Спосіб PX-MC 2).

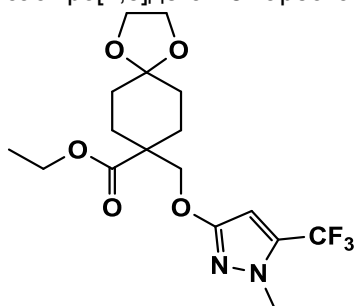
35 Приклад 3

Отримання 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

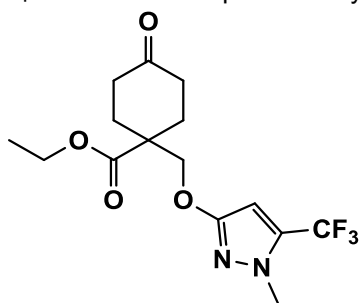


Стадія 1. Отримання етил 8-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



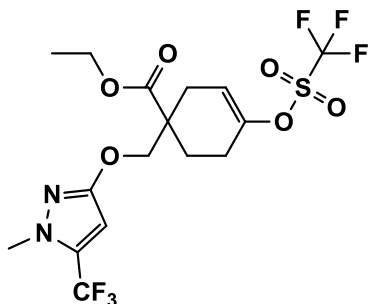
Названу сполуку отримували з 86 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-3-ол, як реактант. ^1H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,99 (с, 1H), 4,20 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,96 (т, J=3,0 Гц, 4H), 3,82 (с, 3H), 2,31 - 2,19 (м, 2H), 1,78 - 1,64 (м, 6H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H). РХ-МС m/z 393,05 (M+H)⁺, 2,18 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 2. Отримання етил 1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилату.



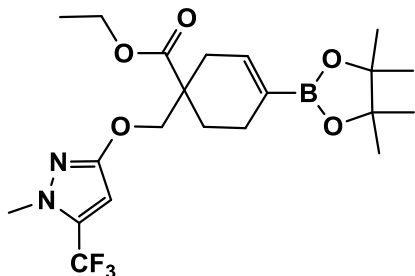
Названу сполуку отримували з 98 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,99 (с, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,59 - 2,34 (м, 6H), 1,92 - 1,79 (м, 2H), 1,28 (т, J=6,8 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -60,88 (с, 3F). РХ-МС m/z 349,15 (M+H)⁺, 2,08 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 3. Отримання етил 1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



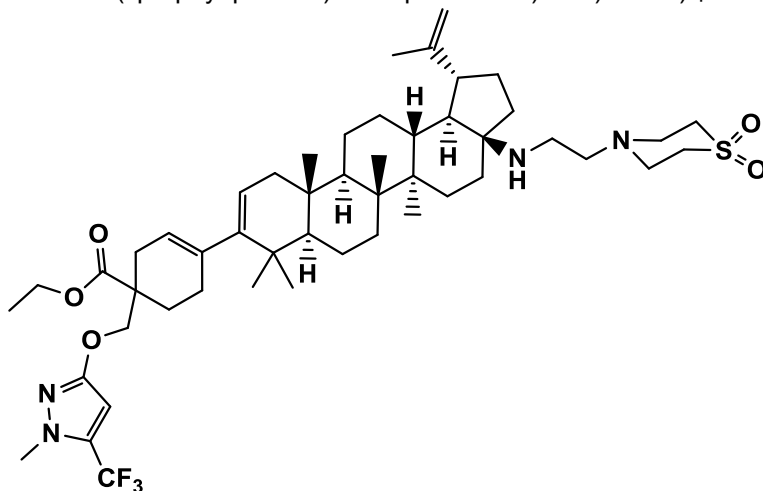
Названу сполуку отримували з 70 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1Н-піразол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,99 (с, 1Н), 5,79 - 5,76 (м, 1Н), 4,29 - 4,16 (м, 4Н), 3,81 (д, J=0,8 Гц, 3Н), 2,85 - 2,75 (м, 1Н), 2,55 - 2,19 (м, 4Н), 2,02 - 1,93 (м, 1Н), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3Н). ¹⁹F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -60,89 (с, 3F), -73,88 (с, 3F). РХ-МС m/z 481,10 (M+H)⁺, 2,32 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 4. Отримання етил 1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1Н-піразол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 79 % виходом у вигляді воску, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1Н-піразол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,55 - 6,51 (м, 1Н), 5,97 (с, 1Н), 4,25 (д, J=9,3 Гц 1Н), 4,19 - 4,13 (м, 3Н), 3,81 (д, J=0,8 Гц, 3Н), 2,69 (д кв, J=19,1, 2,8 Гц, 1Н), 2,27 - 2,16 (м, 3Н), 2,00 - 1,81 (м, 2Н), 1,26 (с, 12Н), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3Н). ¹⁹F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -60,84 (с, 3F). РХ-МС m/z 481,13 (M+Na)⁺, 2,41хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 5. Отримання етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1Н-піразол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



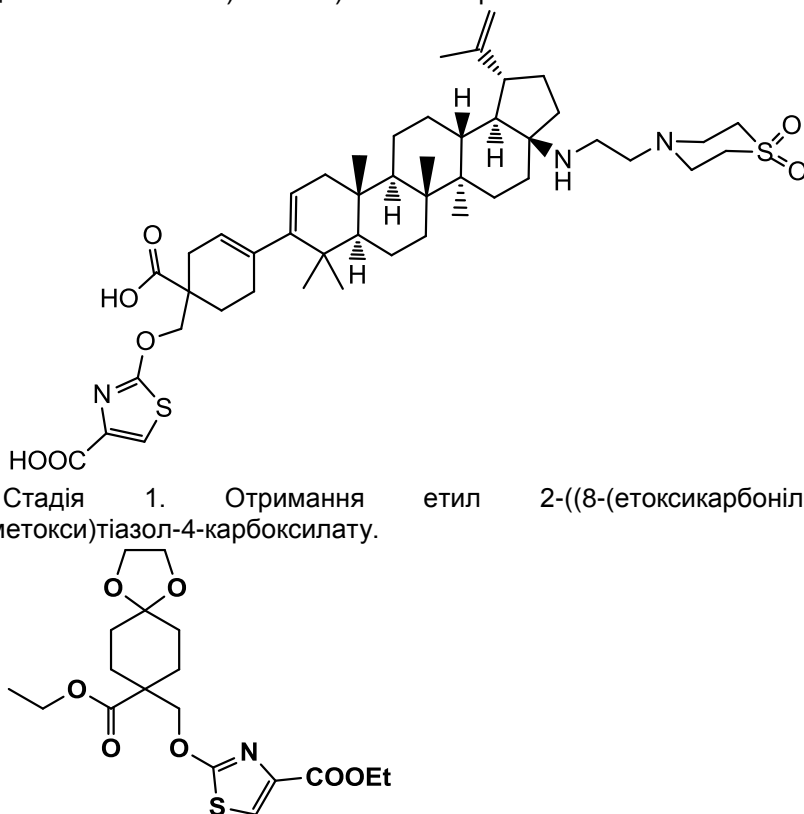
Названу сполуку отримували з 88 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1Н-піразол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,98 (с, 1Н), 5,33 (ш с, 1Н), 5,17 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 4,71 (с, 1Н), 4,60 (с, 1Н), 4,29 - 4,09 (м, 4Н), 3,80 (с, 3Н),

3,12 - 3,00 (м, 8H), 2,79 - 2,46 (м, 6H), 2,24 - 0,88 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,96 - 0,89 (м, 6H), 0,85 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -60,83 (с, 3F). РХ-МС m/z 901,50 (M+H)⁺, 3,89 хв. (Спосіб РХ-МС 2).

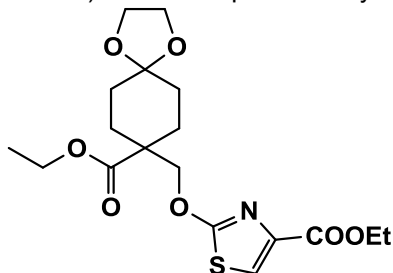
Стадія 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 56 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,00 (с, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,34 - 4,21 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,14 - 2,99 (м, 8H), 2,76 - 2,54 (м, 6H), 2,23 - 1,04 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,97 - 0,92 (м, 6H), 0,86 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -60,81 (с, 3F). РХ-МС m/z 873,45 (M+H)⁺, 3,73 хв. (Спосіб РХ-МС 2).

Приклад 4

Отримання 2-((1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)тіазол-4-карбонової кислоти.

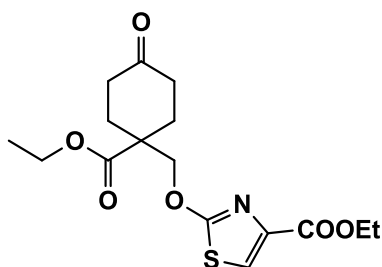


Стадія 1. Отримання етил 2-((8-(етоксикарбоніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іл)метокси)тіазол-4-карбоксилату.



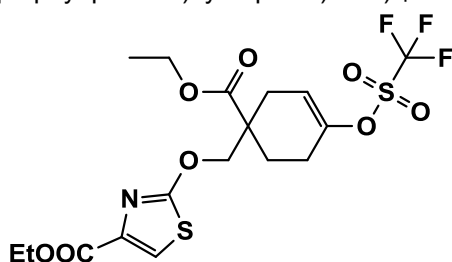
Названу сполуку отримували у вигляді олії без додаткової очистки, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи етил 2-гідрокситіазол-4-карбоксилат, як реактант. РХ-МС m/z 400,30 (M+H)⁺, 2,18 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 2. Отримання етил 2-((1-(етоксикарбоніл)-4-оксоциклогексил)метокси)тіазол-4-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 26 % виходом (вихід розрахований за 2 стадії) у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи сирий етил 2-((8-(етоксикарбоніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іл)метокси)тіазол-4-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,61 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,38 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 4,26 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,58 - 2,48 (м, 4H), 2,45 - 2,36 (м, 2H), 1,92 - 1,81 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадія 3. Отримання етил 2-((1-(етоксикарбоніл)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)тіазол-4-карбоксилату.

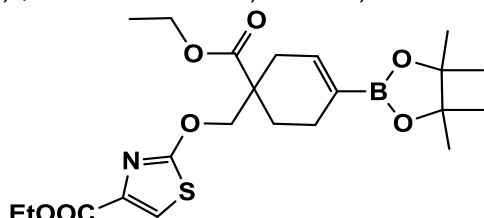


10

Названу сполуку отримували з 40 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 2-((1-(етоксикарбоніл)-4-оксоциклогексил)метокси)тіазол-4-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,60 (с, 1H), 5,80 - 5,76 (м, 1H), 4,66 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,60 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,38 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,19 (кв д, J=7,1, 0,8 Гц, 2H), 2,87 - 2,79 (м, 1H), 2,56 - 2,23 (м, 4H), 1,99 - 1,90 (м, 1H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -73,84 (с, 3F). РХ-МС m/z 488,15 (M+H)⁺, 2,41 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

15

Стадія 4. Отримання етил 2-((1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)тіазол-4-карбоксилату.



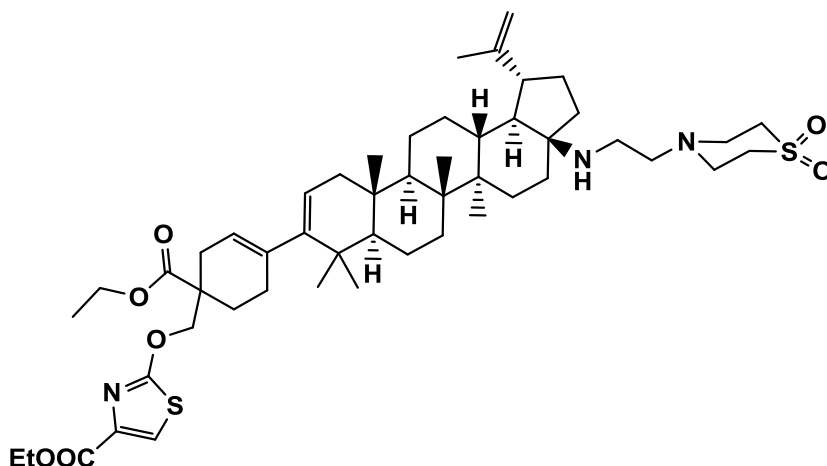
20

Названу сполуку отримували з 57 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 2-((1-(етоксикарбоніл)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)тіазол-4-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,58 (с, 1H), 6,54 - 6,49 (м, 1H), 4,64 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,56 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,37 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,16 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,68 (д кв, J=19,1, 3,0 Гц, 1H), 2,27 - 2,16 (м, 3H), 2,00 - 1,81 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,26 (с, 12H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 3H). РХ-МС m/z 466,30 (M+H)⁺, 2,42 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

25

Стадія 5. Отримання етил 2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)тіазол-4-карбоксилату.

30



Названу сполуку отримували з 79 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 2-((1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)тіазол-4-карбоксилат, як реактант.

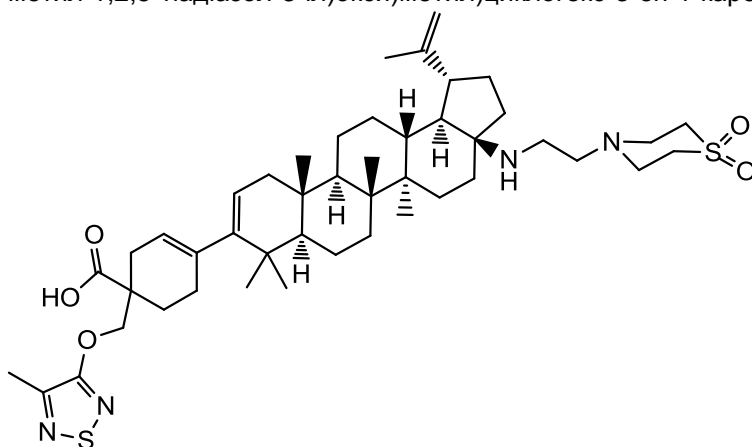
¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,58 (с, 1H), 5,33 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,67 - 4,60 (м, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,37 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,20 - 4,09 (м, 2H), 3,12 - 2,96 (м, 8H), 2,74 - 2,41 (м, 6H), 2,21 - 0,86 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,96 - 0,90 (м, 6H), 0,85 (с, 3H). РХ-МС m/z 908,60 (M+H)⁺, 3,05 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 6. 2-((1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)тіазол-4-карбонову кислоту отримували з 85 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)тіазол-4-карбоксилат, як реактант.

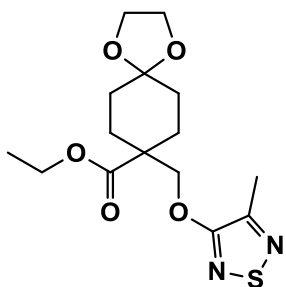
¹H ЯМР (500МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,49 (с, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,21 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,61 - 4,53 (м, 2H), 3,27 - 3,06 (м, 11H), 2,99 - 2,96 (м, 1H), 2,89 - 2,80 (м, 1H), 2,67 - 2,58 (м, 1H), 2,35 - 1,04 (м, 27H), 1,73 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,00 - 0,96 (м, 6H), 0,92 (с, 3H). РХ-МС m/z 852,50 (M+H)⁺, 2,86 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Приклад 5

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

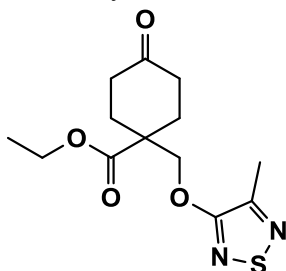


Стадія 1. Отримання етил 8-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



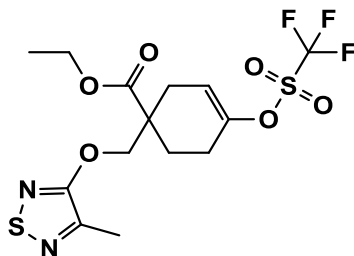
Названу сполуку отримували з 64 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-ол, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,43 (с, 2Н), 4,18 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 3,99 - 3,92 (м, 4Н), 2,36 (с, 3Н), 2,31 - 2,24 (м, 2Н), 1,75 - 1,66 (м, 6Н), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС m/z 343,20 (M+H)⁺, 2,17 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 2. Отримання етил 1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилату.



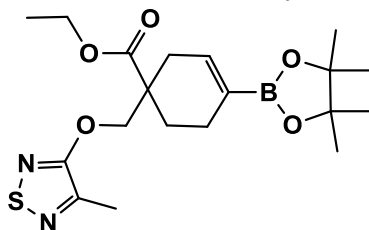
Названу сполуку отримували з 81 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,51 (с, 2Н), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 2,61 - 2,38 (м, 6Н), 2,37 (с, 3Н), 1,91 - 1,82 (м, 2Н), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС m/z 299,20 (M+H)⁺, 1,94 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 3. Отримання етил 1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 60 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,82 - 5,78 (м, 1Н), 4,52 (д, J=10,3 Гц, 1Н), 4,47 (д, J=10,3 Гц, 1Н), 4,26 - 4,12 (м, 2Н), 2,90 - 2,82 (м, 1Н), 2,59 - 2,27 (м, 4Н), 2,36 (с, 3Н), 2,00 - 1,93 (м, 1Н), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3Н). ¹⁹F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -73,83 (с, 3F). РХ-МС m/z 431,15 (M+H)⁺, 2,41 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

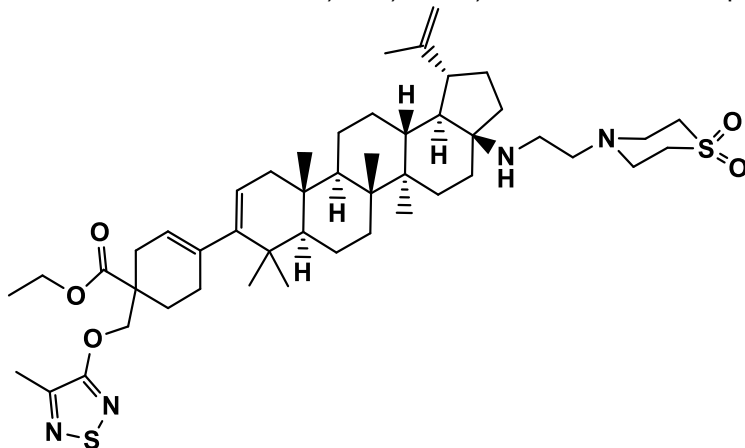
Стадія 4. Отримання етил 1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 74 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант.

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,56 - 6,52 (м, 1H), 4,51 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,16 (кв д, J=7,1, 1,1 Гц, 2H), 2,71 (д кв, J=19,1, 3,3 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,31 - 2,17 (м, 3H), 2,04 - 1,85 (м, 2H), 1,26 (с, 12H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 3H). РХ-МС m/z 409,25 (M+H)⁺, 2,45 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

- 5 Стадія 5. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



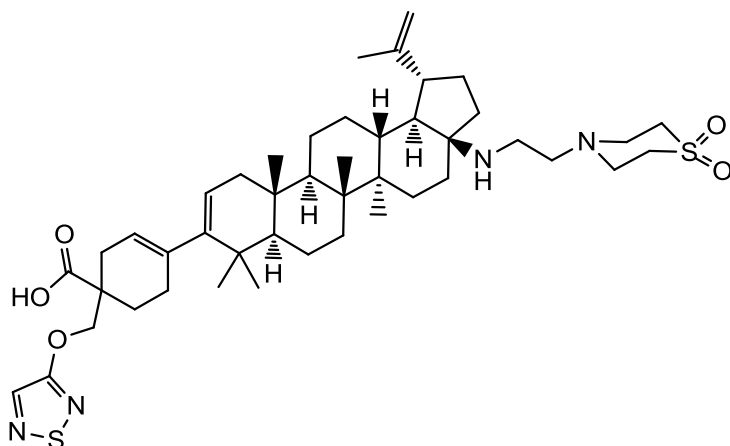
- 10 Названу сполуку отримували з 73 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,36 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,56 - 4,44 (м, 2H), 4,21 - 4,09 (м, 2H), 3,17 - 3,00 (м, 8H), 2,98 - 2,59 (м, 6H), 2,23 - 0,82 (м, 27H), 2,35 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,97 - 0,91 (м, 6H), 0,85 (с, 3H). РХ-МС m/z 851,55 (M+H)⁺, 3,07 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

- 15 Стадія 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 53 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((4-метил-1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант.

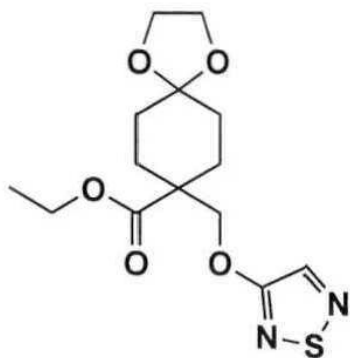
- 25 ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,36 (ш с, 1H), 5,18 (ш с, 1H), 4,74 (ш с, 1H), 4,65 (ш с, 1H), 4,59 - 4,45 (м, 2H), 3,24 - 2,98 (м, 9H), 2,89 - 2,51 (м, 5H), 2,34 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 2,22 - 0,97 (м, 27H), 1,15 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,97 - 0,89 (м, 6H), 0,86 (с, 3H). РХ-МС m/z 823,55 (M+H)⁺, 2,85 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

- 30 Приклад 6

Отримання 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1. Отримання етил 8-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

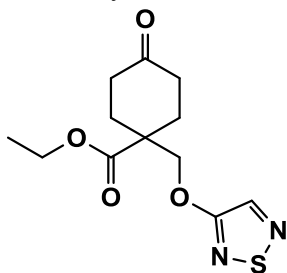


5

Названу сполуку отримували з 92 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 1,2,5-тіадіазол-3-ол, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,97 (с, 1Н), 4,46 (с, 2Н), 4,18 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 4,00 - 3,92 (м, 4Н), 2,32 - 2,21 (м, 2Н), 1,76 - 1,66 (м, 6Н), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС m/z 329,20 (M+H)⁺, 2,07 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

10

Стадія 2. Отримання етил 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилату.

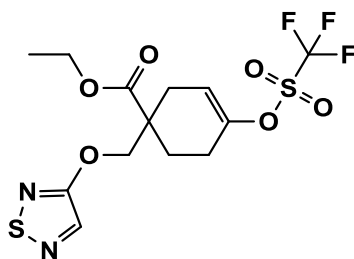


15

Названу сполуку отримували з 80 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,99 (с, 1Н), 4,54 (с, 2Н), 4,26 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 2,60 - 2,50 (м, 4Н), 2,47 - 2,38 (м, 2Н), 1,93 - 1,82 (м, 2Н), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3Н). РХ-МС m/z 285,15 (M+H)⁺, 1,85 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

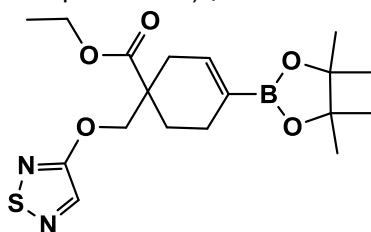
20

Стадія 3. Отримання етил 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат.



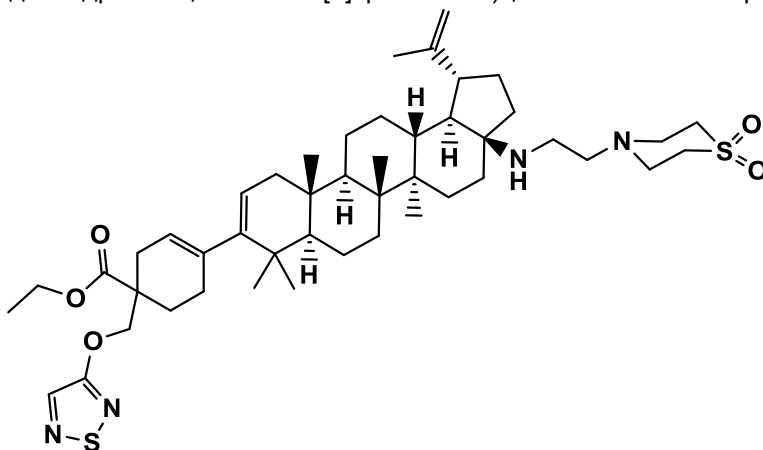
Названу сполуку отримували з 34 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,99 (с, 1H), 5,81 - 5,78 (м, 1H), 4,55 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,50 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,20 (кв д, J=7,1, 0,8 Гц, 2H), 2,90 - 2,81 (м, 1H), 2,57 - 2,25 (м, 4H), 2,04 - 1,95 (м, 1H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ-73,83 (с, 3F). РХ-МС m/z 417,10 (M+H)⁺, 2,37 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 4. Отримання етил 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат.



Названу сполуку отримували з 69 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,96 (с, 1H), 6,56 - 6,52 (м, 1H), 4,54 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,45 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,16 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,71 (д кв, J=18,9, 3,4 Гц, 1H), 2,30 - 2,17 (м, 3H), 2,03 - 1,94 (м, 1H), 1,92 - 1,83 (м, 1H), 1,26 (с, 12H), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС m/z 395,30 (M+H)⁺, 2,40 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 5. Отримання етил 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



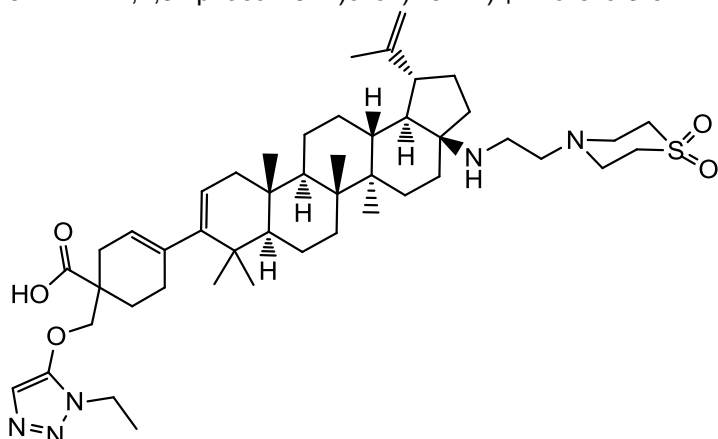
Названу сполуку отримували з 76 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,97 (с, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,58 - 4,49 (м, 2H), 4,16(кв, J=7,5 Гц, 2H), 3,13 - 2,98 (м, 8H), 2,76 - 2,43 (м, 6H), 2,22 - 0,82 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,2 Гц 3H), 1,06 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,96 - 0,91 (м, 6H), 0,85 (с, 3H). РХ-МС m/z 837,55 (M+H)⁺, 3,08 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 6. 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

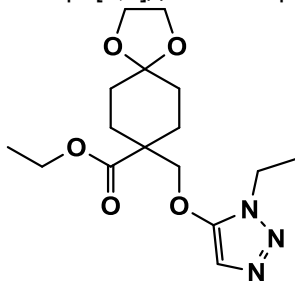
октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 56 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 1-(((1,2,5-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,98 (с, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,19 (ш с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,62 - 4,49 (м, 2H), 3,23 - 3,00 (м, 8H), 2,90 - 2,53 (м, 6H), 2,28 - 0,89 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,97 - 0,91 (м, 6H), 0,86 (с, 3H). PX-МС m/z 809,50 (M+H)⁺, 2,90 хв. (Спосіб PX-МС 3).

Приклад 7

Отримання 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

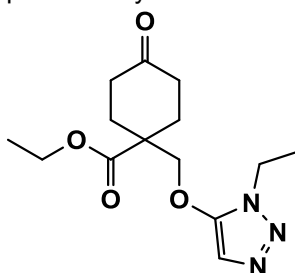


Стадія 1. Отримання етил 8-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 56 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-В, використовуючи 1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-ол, як реактант. ¹H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,07 (с, 1H), 4,19 (кв, J=7,1 Гц, 3H), 4,17 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,01 - 3,92 (м, 4H), 2,33 - 2,24 (м, 2H), 1,76 - 1,61 (м, 6H), 1,44 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-МС m/z 340,25 (M+Na)⁺, 1,91 хв. (Спосіб PX-МС 1).

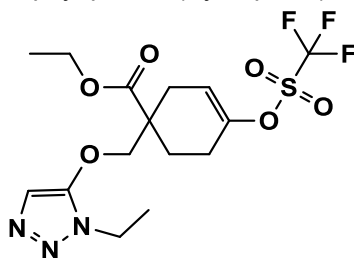
Стадія 2. Отримання етил 1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 86 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц,

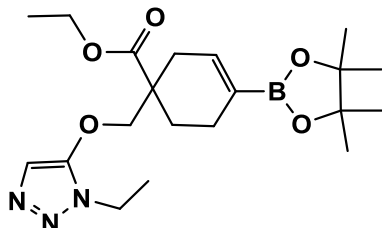
ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,09 (с, 1H), 4,26 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,18 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 2,61 - 2,50 (м, 4H), 2,47 - 2,38 (м, 2H), 1,89 - 1,78 (м, 2H), 1,45 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС m/z 296,25 (M+H)⁺, 1,62 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 3. Отримання етил 1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



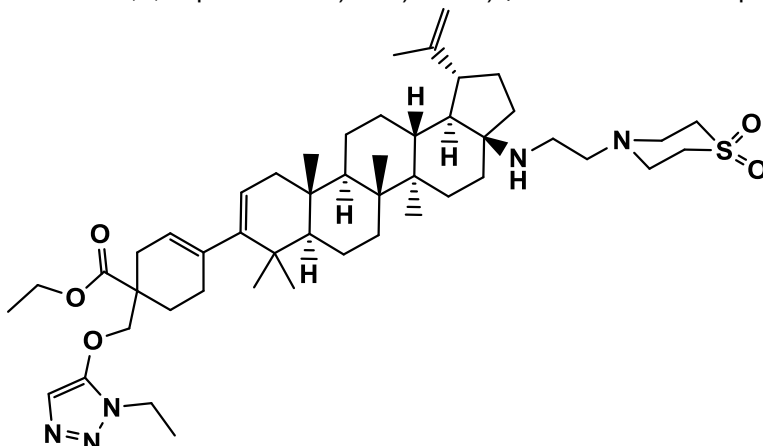
Названу сполуку отримували з 35 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,09 (с, 1H), 5,82 - 5,78 (м, 1H), 4,24 - 4,13 (м, 6H), 2,90 - 2,81 (м, 1H), 2,60 - 2,24 (м, 4H), 2,00 - 1,92 (м, 1H), 1,44 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -73,82 (с, 3F). РХ-МС m/z 428,20 (M+H)⁺, 2,15 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 4. Отримання етил 1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 57 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,07 (с, 1H), 6,55 - 6,50 (м, 1H), 4,21 - 4,11 (м, 6H), 2,69 (д кв, J=19,0, 2,9 Гц, 1H), 2,31 - 2,09 (м, 3H), 2,02 - 1,85 (м, 2H), 1,43 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,27 (с, 12H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС m/z 406,20 (M+H)⁺, 2,22 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 5. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 90 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,07 (с, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,23 - 4,11 (м, 6H), 3,11 - 2,97 (м, 8H), 2,71 - 2,42 (м, 6H), 2,24 - 0,86 (м, 27H), 1,68 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,05 (с, 3H),

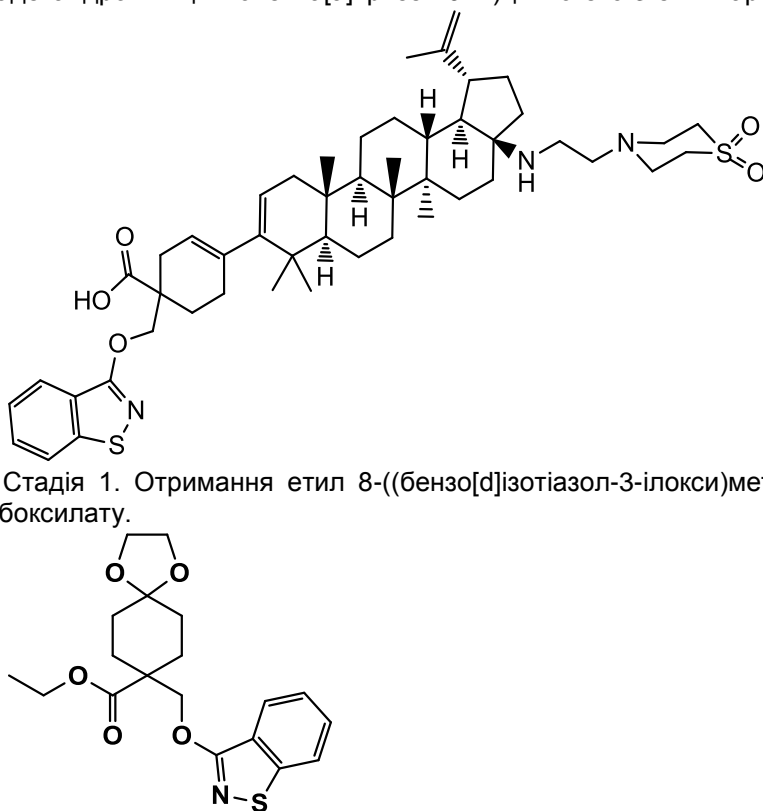
0,96 (с, 3H), 0,95 - 0,90 (м, 6H), 0,85 (с, 3H). PX-MC m/z 848,60 (M+H)⁺, 2,74 хв. (Спосіб PX-MC 3).

Стадія 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 61 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-етил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант.

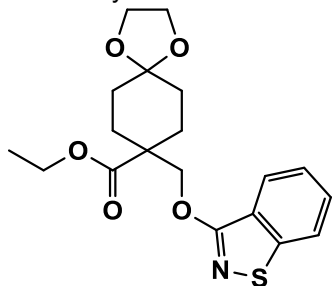
¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,10 (с, 1H), 5,36 (ш с, 1H), 5,18 (ш с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,28 - 4,20 (м, 2H), 4,16 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 3,13 - 2,99 (м, 8H), 2,82 - 2,55 (м, 6H), 2,24 - 1,00 (м, 27H), 1,68 (с, 3H), 1,43 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,09 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,96 - 0,91 (м, 6H), 0,85 (с, 3H). PX-MC m/z 820,55 (M+H)⁺, 2,86 хв. (Спосіб PX-MC 3).

Приклад 8

Отримання 1-((бензо[d]ізотіазол-3-ілокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

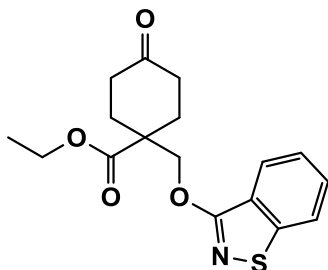


Стадія 1. Отримання етил 8-((бензо[d]ізотіазол-3-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



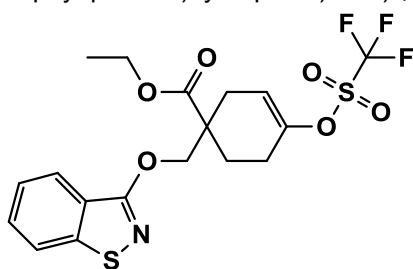
Названу сполуку отримували з 26 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-В, використовуючи бензо[d]ізотіазол-3(2H)-он, як реактант. ¹H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,88 (дд, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 (ддд, J=8,2, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (тд, J=7,5, 0,8 Гц, 1H), 4,63 - 4,59 (м, 2H), 4,20 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,97 (т, J=2,6 Гц, 4H), 2,41 - 2,31 (м, 2H), 1,82 - 1,73 (м, 6H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H). PX-MC m/z 378,25 (M+H)⁺, 4,17 хв. (Спосіб PX-MC 4).

Стадія 2. Отримання етил 1-((бензо[d]ізотіазол-3-ілокси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилату.



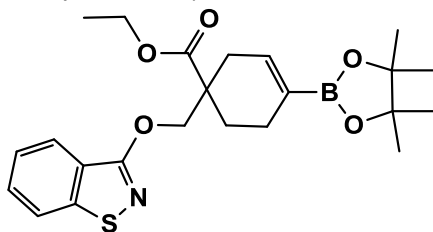
Названу сполуку отримували з 88 % виходом у вигляді воску, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-((бензо[d]ісотіазол-3-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,87 (дт, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,79 (дт, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,54 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,26 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 2,66 - 2,51 (м, 4H), 2,49 - 2,40 (м, 2H), 1,99 - 1,88 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС m/z 334,20 (M+H)⁺, 2,31 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 3. Отримання етил 1-((бензо[d]ісотіазол-3-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



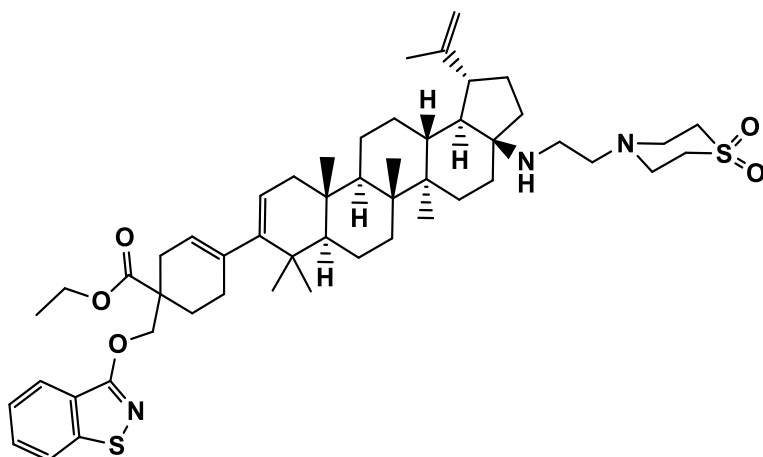
Названу сполуку отримували з 64 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-((бензо[d]ісотіазол-3-ілокси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,86 (дт, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,79 (дт, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,54 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,43 - 7,39 (м, 1H), 5,83 - 5,79 (м, 1H), 4,68 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,63 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,20 (кв д, J=7,2, 2,1 Гц, 2H), 2,97 - 2,88 (м, 1H), 2,59 - 2,32 (м, 4H), 2,07 - 1,98 (м, 1H), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -73,83 (с, 3F). РХ-МС m/z 466,15 (M+H)⁺, 2,51 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 4. Отримання етил 1-((бензо[d]ісотіазол-3-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат.



Названу сполуку отримували з 61 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-((бензо[d]ісотіазол-3-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,85 (дт, J=7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,76 (дт, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,52 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 1H), 6,58 - 6,54 (м, 1H), 4,66 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,58 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,16 (кв д, J=7,1, 1,0 Гц, 2H), 2,76 (д кв, J=18,9, 2,7 Гц, 1H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 2,27 - 2,20 (м, 2H), 2,07 - 1,89 (м, 2H), 1,28 - 1,25 (м, 12H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС m/z 444,25 (M+H)⁺, 2,58 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 5. Отримання етил 1-((бензо[d]ісотіазол-3-ілокси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

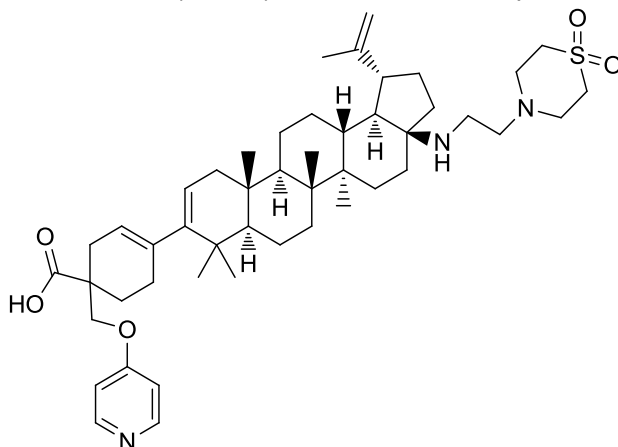


Названу сполуку отримували з 47 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-((бензо[d]ізотіазол-3-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ7,87 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (тд, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,20 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,19 - 4,16 (м, 2H), 4,13 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,17 - 3,03 (м, 8H), 2,79 - 2,36 (м, 6H), 2,28 - 0,83 (27H), 1,70 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,08 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,99 - 0,95 (м, 6H), 0,85 (с, 3H). PX-MC m/z 886,55 (M+H)⁺, 3,07 хв. (Спосіб PX-MC 3).

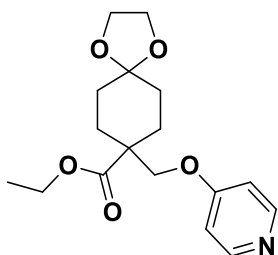
Стадія 6. 1-((бензо[d]ізотіазол-3-ілокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 21 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 1-((бензо[d]ізотіазол-3-ілокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ7,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 1H), 7,40 - 7,33 (м, 1H), 5,39 (ш с, 1H), 5,20 (ш с, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,74 - 4,64 (м, 2H), 3,34 - 2,52 (м, 14H), 2,33 - 1,00 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,98 - 0,91 (м, 6H), 0,87 (с, 3H). PX-MC m/z 858,50 (M+H)⁺, 2,88 хв. (Спосіб PX-MC 3).

Приклад 9

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-4-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

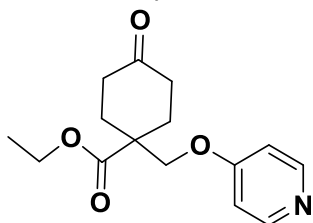


Стадія 1. Отримання етил 8-((піридин-4-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



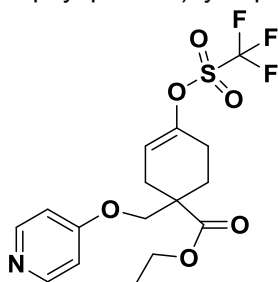
5 Названу сполуку отримували з 77 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 4-гідроксипіридин, як реактант. ^1H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,46 - 8,41 (м, 2Н), 6,81 - 6,77 (м, 2Н), 4,20 (кв, J=7,2 Гц, 2Н), 4,04 (с, 2Н), 4,01 - 3,93 (м, 4Н), 2,37 - 2,25 (м, 2Н), 1,80 - 1,66 (м, 6Н), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 322,05 (M+H)⁺, 2,26 хв. (Спосіб РХ-МС 11).

Стадія 2. Отримання етил 4-оксо-1-((піридин-4-ілокси)метил)циклогексан-1-карбоксилату.



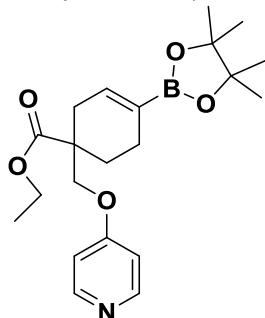
10 Названу сполуку отримували з 64 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-((піридин-4-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,27 - 8,23 (м, 2Н), 6,67 - 6,62 (м, 2Н), 3,97 (с, 2Н), 3,92 (кв, J=7,3 Гц, 2Н), 2,43 - 2,31 (м, 4Н), 2,27 - 2,17 (м, 2Н), 1,77 - 1,66 (м, 2Н), 1,07 (т, J=7,3 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 278,05 (M+H)⁺, 0,81 хв. (Спосіб РХ-МС 8).

15 Стадія 3. Отримання етил 1-((піридин-4-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



20 Названу сполуку отримували з 66 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 4-оксо-1-((піридин-4-ілокси)метил)циклогексанкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,47 - 8,44 (м, 2Н), 6,83 - 6,79 (м, 2Н), 5,82 (т, J=4,1 Гц, 1Н), 4,21 (кв, J=7,2 Гц, 2Н), 4,17 - 4,07 (м, 2Н), 2,91 - 2,82 (м, 1Н), 2,59 - 2,47 (м, 1Н), 2,45 - 2,25 (м, 4Н), 2,09 - 2,00 (м, 2Н), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 410,00 (M+H)⁺, 1,92 хв. (Спосіб РХ-МС 8).

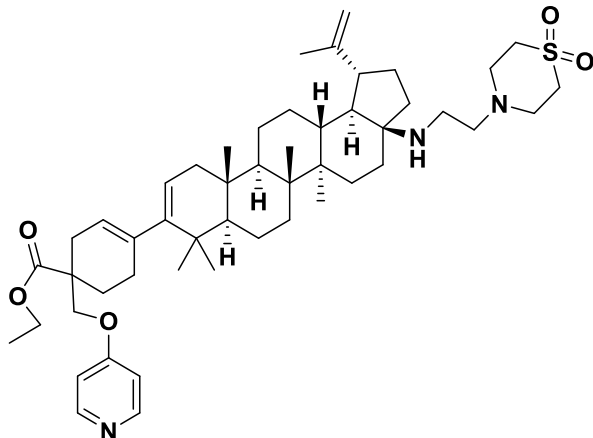
Стадія 4. Отримання етил 1-((піридин-4-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



25 Названу сполуку отримували з 59 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-((піридин-4-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,33 - 8,30 (м, 2Н), 6,73 - 6,69 (м, 2Н), 6,46 (ш с, 1Н), 4,10 - 4,04 (м, 2Н), 4,02 -

3,95 (м, 2H), 2,63 (дд, J=19,2, 2,9 Гц, 1H), 2,23 - 2,12 (м, 2H), 2,12 - 2,01 (м, 1H), 1,94 - 1,77 (м, 2H), 1,17 (с, 12H), 1,11 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-МС: m/e 388,10 (M+H)⁺, 1,90 хв. (Спосіб PX-МС 8).

Стадія 5. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-4-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

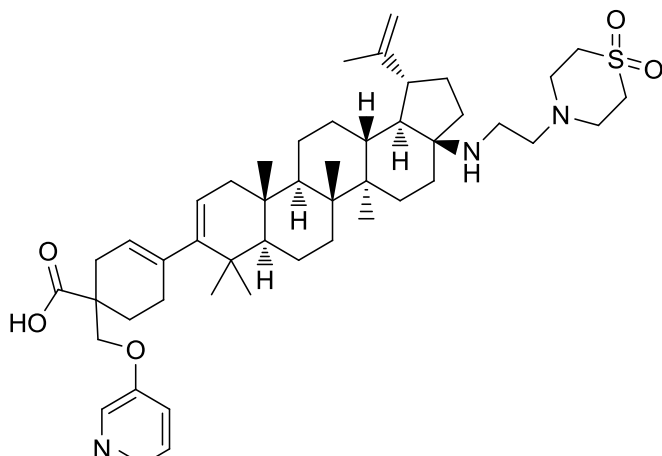


Названу сполуку отримували з 34 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-((піридин-4-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. PX-МС: m/e 831,45 (M+H)⁺, 2,54 хв. (Спосіб PX-МС 3). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ8,42 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,80 (д, J=6,3 Гц, 2H), 5,36 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,20 - 4,06 (м, 4H), 3,12 - 2,97 (м, 8H), 2,74 - 2,51 (м, 4H), 2,51 - 2,40 (м, 1H), 2,31 - 2,12 (м, 4H), 2,11 - 1,98 (м, 3H), 1,98 - 1,80 (м, 5H), 1,80 - 1,62 (м, 2H), 1,69 (с, 3H), 1,62 - 1,37 (м, 10H), 1,37 - 1,17 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,16 - 0,99 (м, 3H), 0,99 - 0,93 (м, 6H), 0,93 - 0,87 (м, 3H), 0,87 - 0,81 (м, 3H).

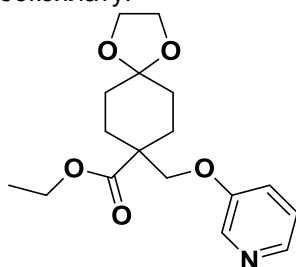
Стадія 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-4-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 47 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-4-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ8,33 (д, J=6,3 Гц, 2H), 6,98 (д, J=5,5 Гц, 2H), 5,38 (ш с, 1H), 5,21 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,80 - 4,71 (м, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,28 - 4,12 (м, 2H), 3,24 - 3,00 (м, 8H), 2,94 - 2,72 (м, 5H), 2,66 (д, J=18,1 Гц, 1H), 2,37 - 1,97 (м, 8H), 1,97 - 1,78 (м, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,78 - 1,69 (м, 3H), 1,66 - 1,21 (м, 14H), 1,16 (с, 3H), 1,20 - 1,08 (м, 2H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,91 (с, 3H). PX-МС: m/e 802,45 (M+H)⁺, 2,50 хв. (Спосіб PX-МС 3).

Приклад 10

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.

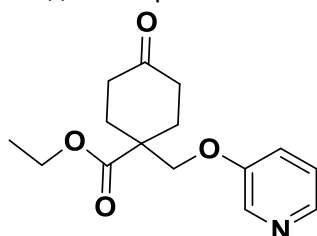


Стадія 1. Отримання етил 8-((піридин-3-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



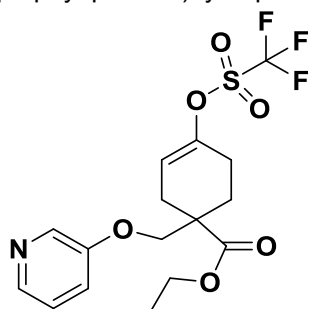
5 Названу сполуку отримували з 84 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 3-гідроксипіридин, як реагент ^1H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,30 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н), 8,24 (дд, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1Н), 7,25 - 7,15 (м, 2Н), 4,21 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 4,05 (с, 2Н), 4,00 - 3,93 (м, 4Н), 2,38 - 2,25 (м, 2Н), 1,83 - 1,66 (м, 6Н), 1,32 - 1,22 (м, 3Н). РХ-МС: m/e 322,10 ($M+H$) $^+$, 2,534 хв. (Спосіб РХ-МС 11).

10 Стадія 2. Отримання етил 4-оксо-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогексан-1-карбоксилату.



15 Названу сполуку отримували з 47,8 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-((піридин-3-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реагент. РХ-МС: m/e 279,00 ($M+H$) $^+$, 2,079 хв. (Спосіб РХ-МС 8). ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,22 (дд, $J=2,6, 0,9$ Гц, 1Н), 8,16 (дд, $J=4,3, 1,8$ Гц, 1Н), 7,19 - 7,09 (м, 2Н), 4,18 (кв, $J=7,0$ Гц, 2Н), 4,07 - 4,04 (м, 2Н), 2,55 - 2,41 (м, 4Н), 2,38 - 2,28 (м, 2Н), 1,88 - 1,75 (м, 2Н), 1,19 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н).

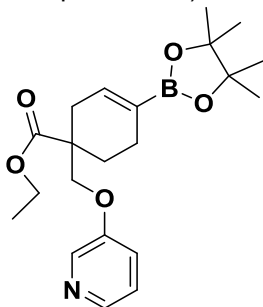
Стадія 3. Отримання етил 1-((піридин-3-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогексан-3-ен-1-карбоксилату.



20 Названу сполуку отримували з 51,9 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 4-оксо-1-((піридин-3-

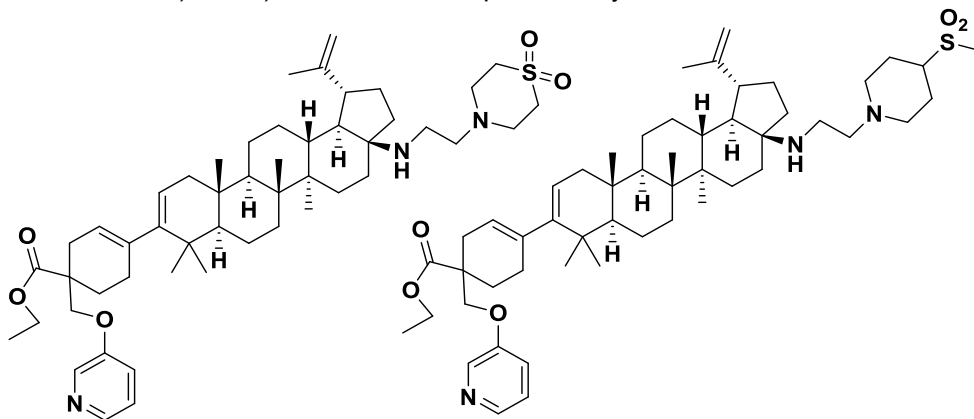
ілокси)метил)циклогексанкарбоксилат, як реактант. РХ-МС: m/e 410,00 ($M+H$)⁺, 1,983 хв. (Спосіб РХ-МС 8). ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,26 - 8,21 (м, 1Н), 8,19 - 8,13 (м, 1Н), 7,20 - 7,09 (м, 2Н), 5,78 - 5,70 (м, 1Н), 4,16 - 4,10 (м, 2Н), 4,09 - 4,02 (м, 2Н), 2,84 - 2,74 (м, 1Н), 2,52 - 2,40 (м, 1Н), 2,38 - 2,26 (м, 2Н), 2,26 - 2,17 (м, 1Н), 2,01 - 1,92 (м, 1Н), 1,21 - 1,15 (м, 3Н).

- 5 Стадія 4. Отримання етил 1-((піридин-3-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 88 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-((піридин-3-ілокси)метил)-4-
10 (((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. РХ-МС: m/e 388,10 ($M+H$)⁺, 1,986 хв. (Спосіб РХ-МС 8). ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,20 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1Н), 8,13 (дд, J=4,0, 2,0 Гц, 1Н), 7,18 - 7,10 (м, 2Н), 6,52 - 6,45 (м, 1Н), 4,16 - 3,95 (м, 4Н), 2,71 - 2,60 (м, 1Н), 2,26 - 2,03 (м, 3Н), 1,96 - 1,79 (м, 2Н), 1,20 - 1,18 (м, 12Н), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3Н).

- 15 Стадія 5. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату та етил 4-
20 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-3a-((2-(4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл)етил)аміно)-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



- Названі сполуки отримували з 26,4 %та 28,4 виходами, відповідно, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-((піридин-3-ілокси)метил)-4-
25 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант.

- Для етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату: РХ-МС: m/e 830,50 ($M+H$)⁺, 2,363 хв. (Спосіб РХ-МС 8). ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,21 (дд, J=4,0, 2,0 Гц, 1Н), 7,23 - 7,16 (м, 2Н), 5,35 (ш с, 1Н), 5,17 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 4,72 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 4,59 (с, 1Н), 4,15 - 4,09 (м, 4Н), 3,14 - 2,96 (м, 8Н), 2,91 - 2,48 (м, 6Н), 1,68 (с, 3Н), 1,05 (с, 3Н), 2,29 - 1,00 (м, 30Н), 0,97 - 0,89 (м, 9Н), 0,86 - 0,81 (м, 3Н).

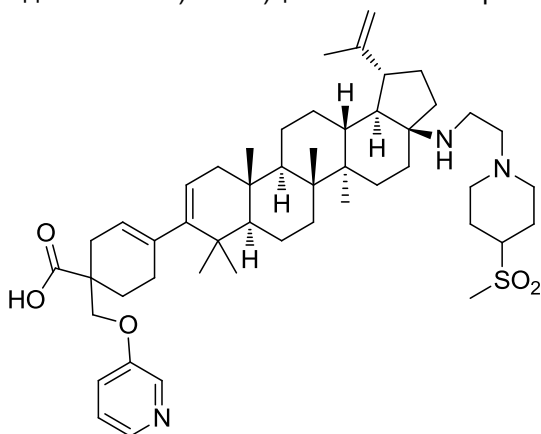
- Для етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-3a-((2-(4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл)етил)аміно)-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату: РХ-МС: m/e 858,55 ($M+H$)⁺, 2,454 хв. (Спосіб РХ-МС 8). ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,28 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 8,21 (дд, J=4,0, 1,8

Гц, 1H), 7,20 - 7,16 (м, 2H), 5,35 (ш с, 1H), 5,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,20 - 4,05 (м, 4H), 3,11 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,88-2,76 (м, 1H), 2,2,74 - 2,38 (м, 7H), 1,68 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 2,27 - 0,78 (м, 47H).

Стадія 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбонову кислоту отримували з 68,1 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,32 (с, 1H), 8,21 (ш с, 1H), 7,23 (ш с, 2H), 5,37 (ш с, 1H), 5,18 (ш с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,23 - 4,08 (м, 2H), 3,16 - 2,99 (м, 8H), 2,89 - 2,57 (м, 6H), 2,33 - 1,79 (м, 9H), 1,68 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,93-0,92 (м, 3H), 0,86 (с, 3H), 1,75 - 0,81 (м, 18H). PX-МС: m/e 802,45 (M+H)⁺, 2,346 хв. (Спосіб PX-МС 8).

Приклад 11

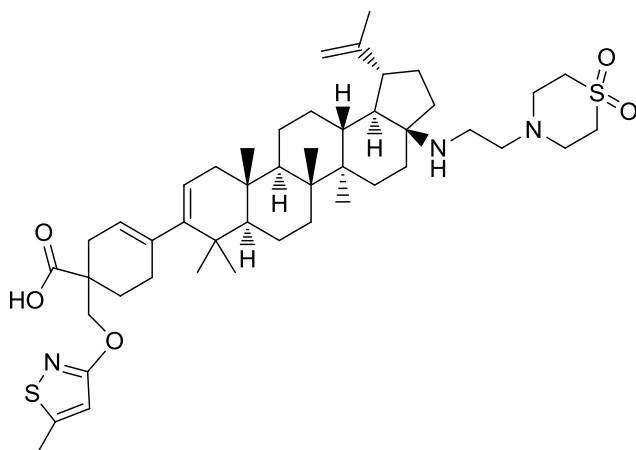
Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-3a-((2-(4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл)етил)аміно)-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.



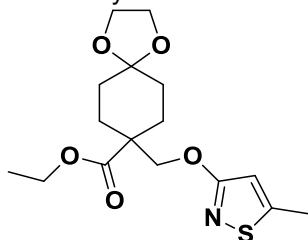
Названу сполуку отримували з 4,02 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-3a-((2-(4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл)етил)аміно)-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. PX-МС: m/e 830,50 (M+H)⁺, 2,367 хв. (Спосіб PX-МС 8). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,31 (с, 1H), 8,20 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,3 Гц, 2H), 5,37 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,76 - 4,67 (м, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,16 (ш с, 2H), 3,13 (т, J=10,2 Гц, 2H), 2,92 - 2,59 (м, 9H), 2,48 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,31 - 1,78 (м, 15H), 1,68 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,93-0,92 (м, 3H), 0,85 (с, 3H), 1,71 - 0,77 (м, 18H).

Приклад 12

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

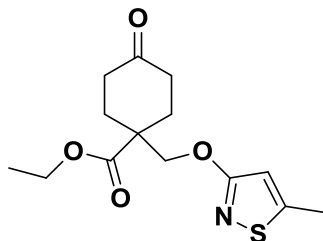


Стадія 1. Отримання етил 8-(((ізотіазол-3-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



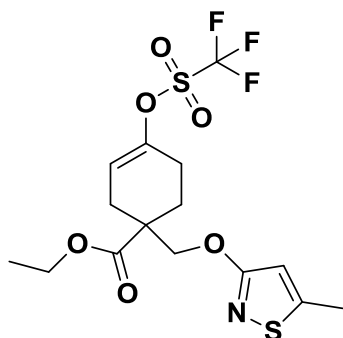
Названу сполуку отримували з 69 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 5-метилізотіазол-3-ол, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,32 (д, $J=1,0$ Гц, 1Н), 4,37 (ш с, 2Н), 4,17 (кв, $J=7,0$ Гц, 2Н), 3,95 (с, 4Н), 2,47 (д, $J=1,0$ Гц, 3Н), 2,28 - 2,21 (м, 2Н), 1,76 - 1,63 (м, 6Н), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 342,10 ($M+H$) $^+$, 3,67 хв. (Спосіб РХ-МС 11).

Стадія 2. Отримання етил 1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 87 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,34 (с, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 4,26 (кв, $J=7,1$ Гц, 2Н), 2,59 - 2,45 (м, 4Н), 2,45 - 2,36 (м, 2Н), 1,94 - 1,82 (м, 2Н), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 298,05 ($M+H$) $^+$, 2,20 хв. (Спосіб РХ-МС 8).

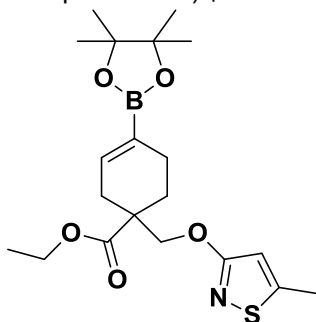
Стадія 3. Отримання етил 1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 87 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-

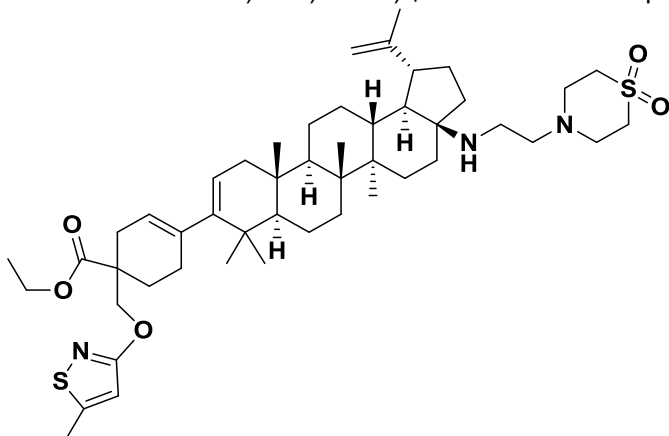
оксоциклогексанкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,31 (с, 1H), 5,74 (ш с, 1H), 4,43 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,37 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,79 (дд, J=17,8, 2,8 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,43 - 2,17 (м, 4H), 1,97 - 1,86 (м, 1H), 1,22 (т, J=7,3 Гц, 3H). РХ-МС: m/e 430,2 (M+H)⁺, 2,20 хв.

- 5 Стадія 4. Отримання етил 1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 32 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,51 - 6,45 (м, 1H), 6,26 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,37 (м, 1H), 4,33 - 4,26 (м, 1H), 4,11 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,69 - 2,58 (м, 1H), 2,42 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,22 - 2,12 (м, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,95 - 1,87 (м, 1H), 1,82 - 1,74 (м, 1H), 1,22 (д, J=2,0 Гц, 12H), 1,16 (т, J=7,2 Гц, 3H).

- 10 Стадія 5. Отримання етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



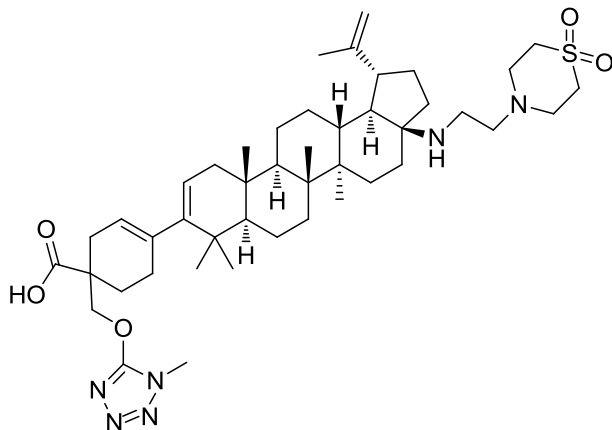
- 20 Названу сполуку отримували з 43 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,30 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,33 (ш с, 1H), 5,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,58 (д, J=1,5 Гц, 2H), 4,49 - 4,43 (м, 1H), 4,42 - 4,36 (м, 1H), 4,17 - 4,12 (м, 2H), 3,13 - 2,96 (м, 8H), 2,73 - 2,62 (м, 2H), 2,62 - 2,52 (м, 2H), 2,50 - 2,41 (м, 1H), 2,46 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,22 - 2,10 (м, 8H), 2,10 - 1,97 (м, 3H), 1,96 - 1,65 (м, 4H), 1,68 (с, 3H), 1,64 - 1,37 (м, 7H), 1,37 - 1,23 (м, 6H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,16 - 0,98 (м, 5H), 0,98 - 0,81 (м, 9H). РХ-МС: m/e 850,55 (M+H)⁺, 2,99 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

- 30 Стадія 6. 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 36 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-метилізотіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,36 (д, J=0,8 Гц, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,30 - 5,10 (м, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,51 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=10,0, 3,5 Гц,

1H), 3,39 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,28 - 2,87 (м, 11H), 2,86 - 2,57 (м, 2H), 2,49 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,31 - 1,83 (м, 12H), 1,83 - 1,67 (м, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,67 - 1,23 (м, 13H), 1,16 (с, 3H), 1,13 - 1,02 (м, 2H), 1,06 (с, 3H), 0,97 (м, 3H), 0,93 (м, 3H), 0,88 (с, 3H). PX-МС: m/e 822,60 (M+H)⁺, 2,83 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

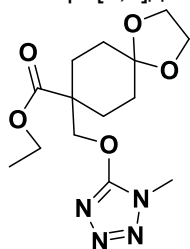
5 Приклад 13

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-1H-тетразол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



10

Стадія 1. Отримання етил 8-(((1-метил-1H-тетразол-5-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.

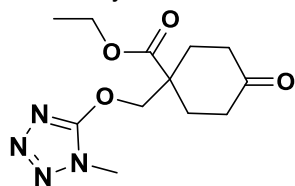


15

Названу сполуку отримували з 82 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 1-метил-1H-тетразол-5-ол, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,57 (с, 2H), 4,18 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,97 - 3,92 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 2,29 - 2,21 (м, 1H), 2,18 - 2,10 (м, 1H), 1,76 - 1,63 (м, 6H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-МС: m/e 327,20 (M+H)⁺, 2,15 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

20

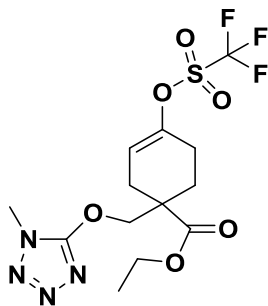
Стадія 2. Отримання етил 1-(((1-метил-1H-тетразол-5-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилату.



25

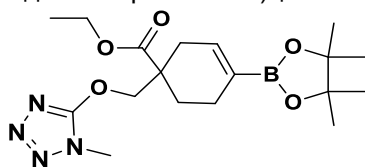
Названу сполуку отримували з 91 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((1-метил-1H-тетразол-5-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,67 (с, 2H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,61 - 2,36 (м, 6H), 1,92 - 1,75 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,3 Гц, 3H). PX-МС: m/e 283,15 (M+H)⁺, 3,01 хв. (Спосіб РХ-МС 10).

Стадія 3. Отримання етил 1-(((1-метил-1H-тетразол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



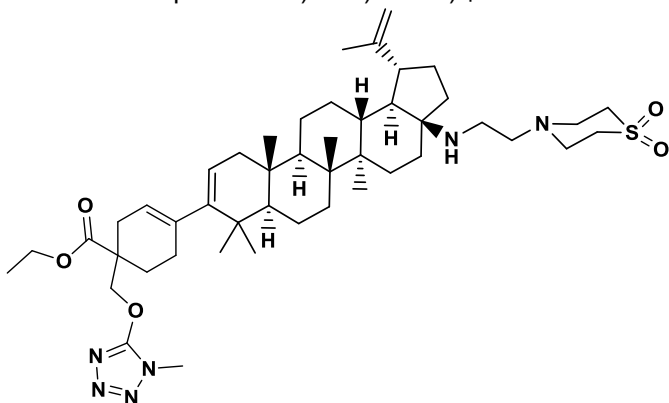
Названу сполуку отримували з 29 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,80 - 5,72 (м, 1Н), 4,70 - 4,57 (м, 2Н), 4,22 - 4,15 (м, 2Н), 3,77 (с, 3Н), 2,89 - 2,81 (м, 1Н), 2,50 - 2,23 (м, 4Н), 1,97 - 1,88 (м, 1Н), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 415,25 (M+H)⁺, 2,51 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 4. Отримання етил 1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 90 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,54 - 6,40 (м, 1Н), 4,64 (д, J=9,8 Гц, 1Н), 4,56 (д, J=9,8 Гц, 1Н), 4,17 - 4,10 (м, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 2,72 - 2,63 (м, 1Н), 2,34 - 2,11 (м, 3Н), 2,00 - 1,92 (м, 1Н), 1,88 - 1,80 (м, 1Н), 1,23 (с, 12Н), 1,21 (т, J=7,2 Гц 3Н). РХ-МС: m/e 393,35 (M+H)⁺, 4,06 хв. (Спосіб РХ-МС 10).

Стадія 5. Отримання етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату



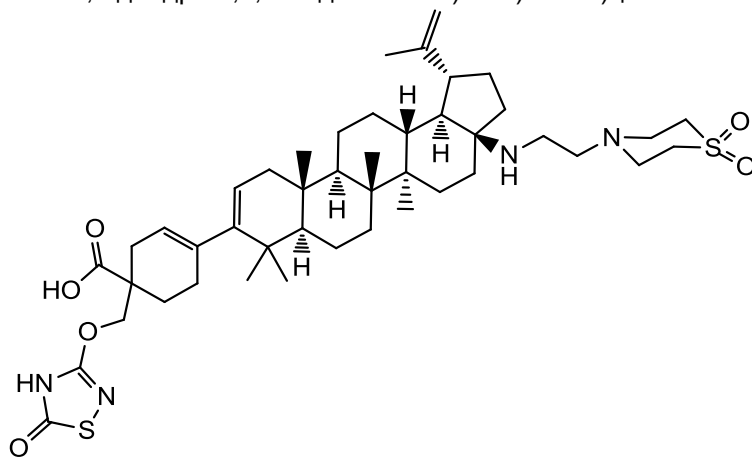
Названу сполуку отримували з 56 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,33 (ш с, 1Н), 5,17 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 4,70 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,58 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 4,20 - 4,10 (м, 4Н), 3,75(с, 3Н), 3,12 - 2,97 (м, 8Н), 2,76 - 2,40 (м, 6Н), 2,26 - 0,87 (м, 27Н), 1,68 (с, 3Н), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,04 (с, 3Н), 0,95 (с, 3Н), 0,94 - 0,87 (м, 6Н), 0,84 (с, 3Н). РХ-МС: m/e 835,60 (M+H)⁺, 2,82 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 6. 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 74 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-

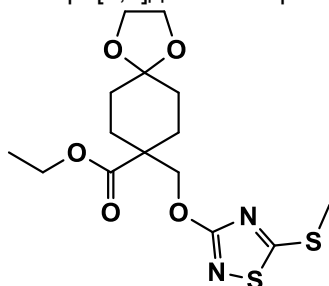
іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,37 (ш с, 1H), 5,20 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,79 - 4,61 (м, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,26 - 2,98 (м, 10H), 2,82 (д, J=9,3 Гц, 4H), 2,76 - 2,55 (м, 1H), 2,33 - 2,11 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,11 - 1,82 (м, 8H), 1,70 (с, 3H), 1,65 - 1,37 (м, 10H), 1,36 - 1,22 (м, 4H), 1,16 (с, 3H), 1,11 - 1,01 (м, 2H), 1,03 (с, 3H), 0,98 (с, 1,5H), 0,97 (с, 1,5H), 0,94 (с, 1,5H), 0,93 (с, 1,5H), 0,87 (с, 3H). РХ-МС: m/e 807,60 (M+H)⁺, 2,90 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Приклад 14

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

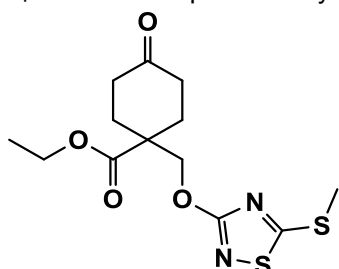


Стадія 1. Отримання етил 8-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



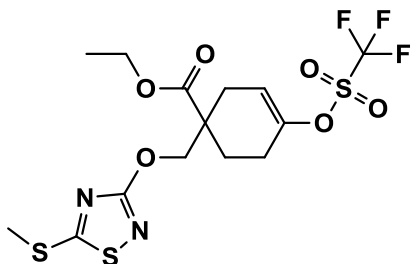
Названу сполуку отримували з 90 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-ол, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,45 (с, 2H), 4,17 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,98 - 3,91 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,31 - 2,21 (м, 2H), 1,77 - 1,66 (м, 6H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/e 375,10 (M+H)⁺, 2,50 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 2. Отримання етил 1-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилату.



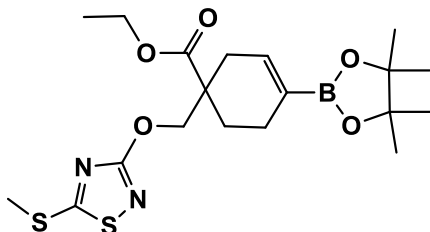
Названу сполуку отримували з 100 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,53 (с, 2H), 4,25 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,58 - 2,48 (м, 4H), 2,44 - 2,35 (м, 2H), 1,96 - 1,86 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/e 331,05 (M+H)⁺, 2,32 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 3. Отримання етил 1-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



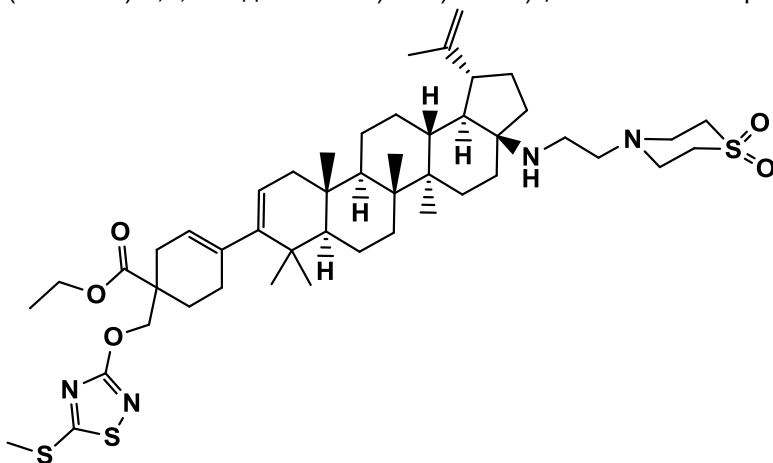
Названу сполуку отримували з 55 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-оксциклогексанкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,74 (тд, J=3,1, 1,8 Гц, 1H), 4,50 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,45 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,15 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,84 - 2,75 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,51 - 2,19 (м, 4H), 2,02 - 1,94 (м, 1H), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадія 4. Отримання етил 1-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату.



Названу сполуку отримували з 39 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4 протягом 7 год., використовуючи етил 1-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,50 (дт, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,49 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,40 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,11 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,72 - 2,64 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,28 - 2,16 (м, 3H), 1,98 - 1,81 (м, 2H), 1,23 (с, 12H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-МС: m/e 441,25 (M+H)⁺, 2,92 хв. (Спосіб PX-МС 3).

Стадія 5. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



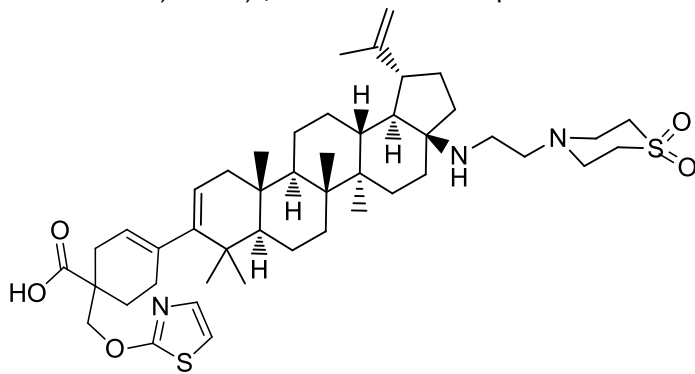
Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5 при 90 °С протягом 4 год., використовуючи етил 1-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. PX-МС: m/e 883,55 (M+H)⁺, 3,11 хв. (Спосіб PX-МС 3).

Стадія 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 10 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

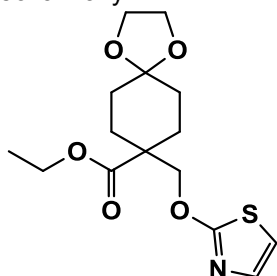
діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-(метилтіо)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,80 (с, 1H), 4,76 - 4,69 (м, 1H), 4,60 - 4,50 (м, 2H), 3,35 - 3,01 (м, 10H), 3,01 - 2,78 (м, 4H), 2,67 - 2,51 (м, 4H), 2,51 - 2,36 (м, 5H), 2,36 - 2,14 (м, 2H), 1,81 - 1,75 (м, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,75 - 1,68 (м, 2H), 1,68 - 1,34 (м, 11H), 1,27 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,13 - 1,03 (м, 4H), 0,94 (с, 3H). PX-МС: m/e 825,50 (M+H)⁺, 2,78 хв. (Спосіб PX-МС 3).

Приклад 15

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((тіазол-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

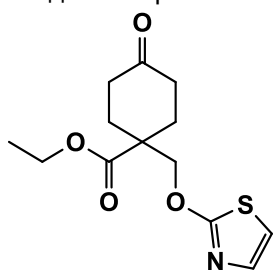


Стадія 1: Отримання етил 8-((тіазол-2-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



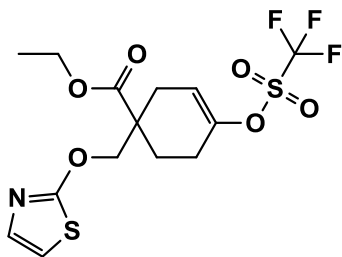
Названу сполуку отримували з 35 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи тіазол-2-ол, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,03 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,09 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 3,86 (с, 4H), 3,76 (с, 2H), 2,11 - 2,03 (м, 2H), 1,68 - 1,46 (м, 6H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-МС m/z 328,10 (M+H)⁺, 2,09 хв. (Спосіб PX-МС 3).

Стадія 2. Отримання етил 4-оксо-1-((тіазол-2-ілокси)метил)циклогексан-1-карбоксилату.



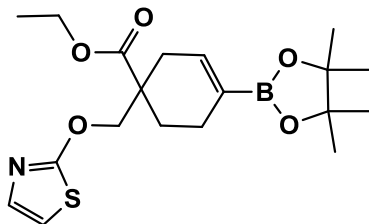
Названу сполуку отримували з 80 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-((тіазол-2-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 2,55 - 2,35 (м, 6H), 1,89 - 1,77 (м, 2H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3H). MS m/z 284,20 (M+H)⁺, 1,72 хв. (Спосіб PX-МС 3).

Стадія 3. Отримання етил 1-((тіазол-2-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



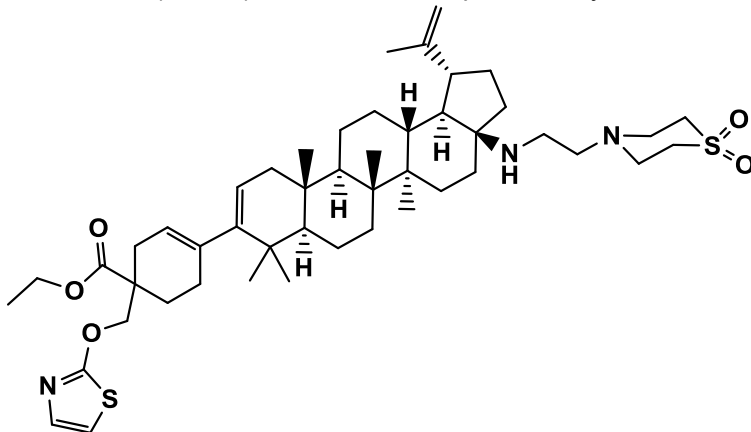
Названу сполуку отримували з 22 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 4-оксо-1-((тіазол-2-ілокси)метил)циклогексан-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,11 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,73 (тд, J=3,4, 1,5 Гц, 1H), 4,16 (кв д, J=7,2, 2,6 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,74 - 2,64 (м, 1H), 2,45 - 2,39 (м, 2H), 2,33 - 2,20 (м, 2H), 1,85 - 1,76 (м, 1H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H). MS m/z 416,20 (M+H)⁺, 2,75 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 4. Отримання етил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-((тіазол-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 71 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-((тіазол-2-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,49 - 6,46 (м, 1H), 6,45 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,06 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,12 (кв д, J=7,2, 2,6 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 2,63 - 2,54 (м, 1H), 2,31 - 1,99 (м, 4H), 1,60 (ддд, J=13,0, 9,0, 5,6 Гц, 1H), 1,23 (с, 12H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H). MS m/z 394,30 (M+H)⁺, 2,65 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 5. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((тіазол-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



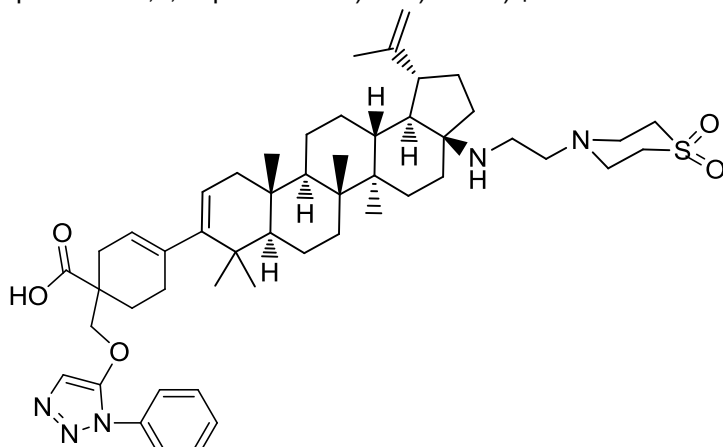
Названу сполуку отримували з 30 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл трифлуорметансульфонат та етил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-((тіазол-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактанти. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,06 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,30 (ш с, 1H), 5,18 - 5,13 (м, 1H), 4,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,11 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 3,96 - 3,84 (м, 2H), 3,11 - 2,97 (м, 8H), 2,74 - 2,42 (м, 6H), 2,22 - 0,85 (м, 27H), 1,67 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,93 - 0,86 (м, 6H), 0,83 (с, 3H). MS m/z 836,65 (M+H)⁺, 2,98 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

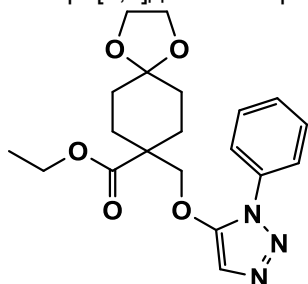
діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((тіазол-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 68 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((тіазол-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,70 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,08 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,42 - 5,28 (м, 1H), 5,20 (дд, J=16,2, 4,9 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,19 - 4,01 (м, 1H), 4,02 - 3,85 (м, 1H), 3,29 (д, J=15,8 Гц, 1H), 3,24 - 2,95 (м, 7H), 2,85 (д, J=10,8 Гц, 2H), 2,61 (д, J=16,6 Гц, 1H), 2,43 (д, J=15,1 Гц, 1H), 2,31 - 2,12 (м, 8H), 2,12 - 1,85 (м, 6H), 1,85 - 1,75 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,75 - 1,60 (м, 2H), 1,59 - 1,21 (м, 12H), 1,17 (с, 3H), 1,13 - 1,01 (м, 2H), 1,04 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,86 (с, 3H). РХ-МС: m/e 808,55 (M+H)⁺, 1,832 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Приклад 16

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

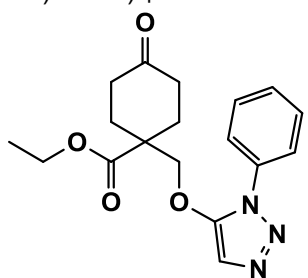


Стадія 1. Отримання етил 8-(((1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи 1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-ол як реактант. Дану речовину переносили на наступну стадію без очистки. РХ-МС: m/e 388,20 (M+H)⁺, 2,32 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

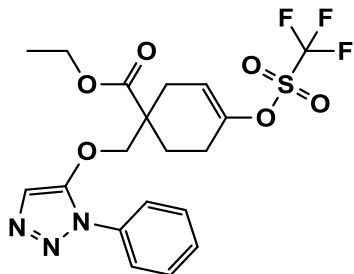
Стадія 2. Отримання етил 4-оксо-1-(((1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогексанкарбоксилату.



Названу сполуку отримували з 9 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній

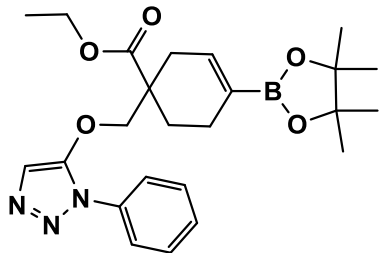
процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((1-феніл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,66 - 7,59 (м, 2Н), 7,53 - 7,45 (м, 1Н), 7,45 - 7,36 (м, 2Н), 7,20 (с, 1Н), 4,22 (с, 2Н), 4,15 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 2,53 - 2,42 (м, 4Н), 2,40 - 2,30 (м, 2Н), 1,83 - 1,71 (м, 2Н), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 388,20 (M+H)⁺, 2,32 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 3. Отримання етил 1-(((1-феніл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилату.



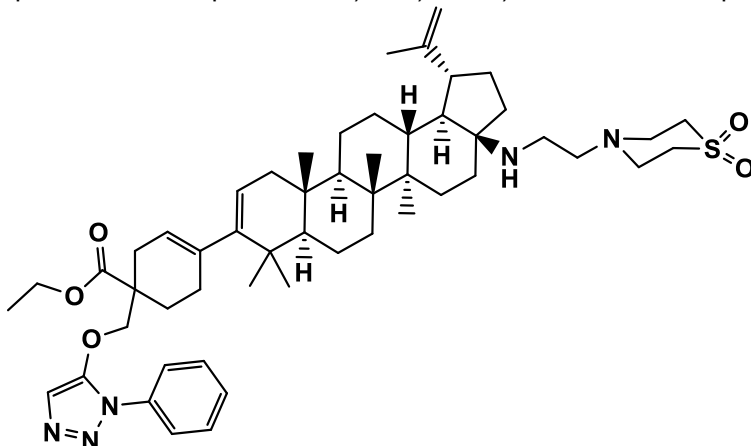
Названу сполуку отримували з 144 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 4-оксо-1-(((1-феніл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогексанкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,69 - 7,63 (м, 2Н), 7,54 - 7,48 (м, 2Н), 7,46 - 7,40 (м, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 5,80 - 5,75 (м, 1Н), 4,29 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 4,22 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,17 - 4,11 (м, 2Н), 2,87 - 2,79 (м, 1Н), 2,56 - 2,44 (м, 1Н), 2,42 - 2,22 (м, 3Н), 1,97 - 1,89 (м, 1Н), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 476,25 (M+H)⁺, 2,65 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 4. Отримання етил 1-(((1-феніл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату.



Названу сполуку отримували з 91 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((1-феніл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,68 - 7,63 (м, 2Н), 7,50 - 7,43 (м, 2Н), 7,41 - 7,35 (м, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 6,49 (дт, J=3,5, 1,8 Гц, 1Н), 4,25 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,19 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,08 (кв д, J=7,1, 1,0 Гц, 2Н), 2,69 - 2,60 (м, 1Н), 2,28 - 2,05 (м, 3Н), 1,98 - 1,90 (м, 1Н), 1,88 - 1,81 (м, 1Н), 1,23 (с, 12Н), 1,12 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 454,35 (M+H)⁺, 2,63 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 4. Отримання етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-феніл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

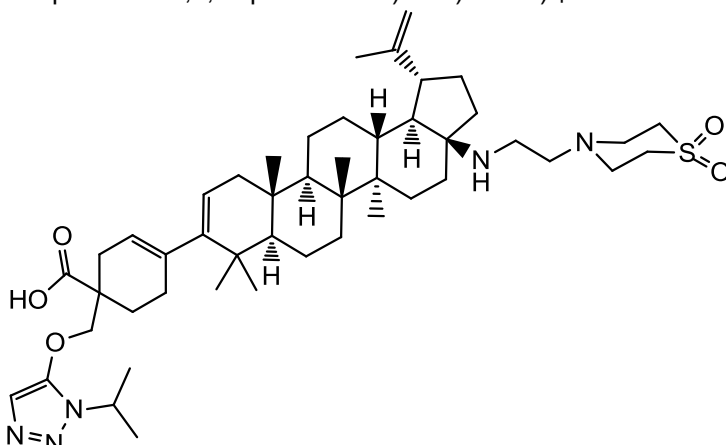
діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-
(((1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з
5 58 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А
стадії 5, використовуючи етил 1-(((1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-
тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц,
ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,71 - 7,65 (м, 2H), 7,51 - 7,44 (м, 2H), 7,41 - 7,35 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,32 (ш
с, 1H), 5,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,30 - 4,20 (м, 2H), 4,09 (кв, J=7,3
Гц, 2H), 3,09 - 2,96 (м, 8H), 2,71 - 2,38 (м, 6H), 2,25 - 0,86 (м, 27H), 1,66 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,2 Гц,
10 3H), 1,03 (с, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,93 - 0,87 (м, 6H), 0,83 (с, 3H).

Стадія 6. Названу сполуку отримували з 20% виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи
процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
15 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-феніл-1H-1,2,3-триазол-5-
іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,79
- 7,70 (м, 2H), 7,53 - 7,46 (м, 2H), 7,43 - 7,37 (м, 1H), 7,26 - 7,22 (м, 1H), 5,36 (ш с, 1H), 5,18 (т,
J=5,5 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,38 - 4,23 (м, 2H), 3,09 - 2,92 (м, 8H), 2,90 - 2,80 (м, 2H),
2,78 - 2,54 (м, 4H), 2,31 - 2,10 (м, 4H), 2,04 - 1,80 (м, 6H), 1,73 (д, J=11,3 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H), 1,54
20 (д, J=17,8 Гц, 3H), 1,49 - 1,35 (м, 6H), 1,35 - 1,15 (м, 5H), 1,11 (с, 3H), 1,14 - 1,02 (м, 2H), 1,00 (с,
3H), 0,97 - 0,94 (м, 1H), 0,96 (с, 3H), 0,93 - 0,92 (м, 3H), 0,85 (с, 3H). РХ-МС: m/e 868,65 (M+H)⁺,
2,83 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

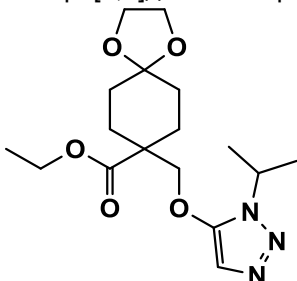
Приклад 17

Отримання

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
25 діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-
(((1-ізопропіл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



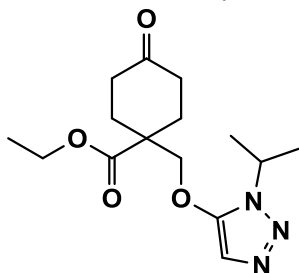
Стадія 1. Отримання етил 8-(((1-ізопропіл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-1,4-
30 діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 43 % виходом як напівтверду речовину, слідуючи процедурі,
описаній в загальній процедурі А стадії 1-В при 105 °С, використовуючи 1-ізопропіл-1H-1,2,3-
35 триазол-5-ол як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,06 (с, 1H), 4,59 (септ, J=6,8 Гц,
1H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 4,00 - 3,91 (м, 4H), 2,33 - 2,24 (м, 2H), 1,76 - 1,65 (м, 6H),
1,51 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/e 354,30 (M+H)⁺, 3,33 хв. (Спосіб РХ-МС
11).

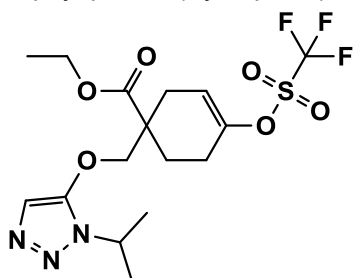
Стадія 2. Отримання етил 1-(((1-ізопропіл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-

оксоциклогексан-1-карбоксилату.



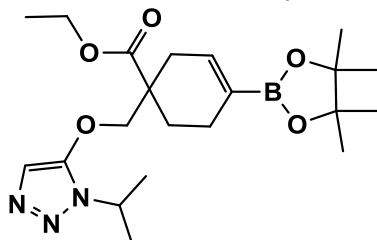
Названу сполуку отримували з 91 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((1-ізопропіл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,02 (с, 1Н), 4,50 (септ, J=6,8 Гц, 1Н), 4,17 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 4,11 (с, 2Н), 2,52 - 2,40 (м, 4Н), 2,38 - 2,28 (м, 2Н), 1,82 - 1,71 (м, 2Н), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 6Н), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 354,30 (M+H)⁺, 1,96 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 3. Отримання етил 1-(((1-ізопропіл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилату.



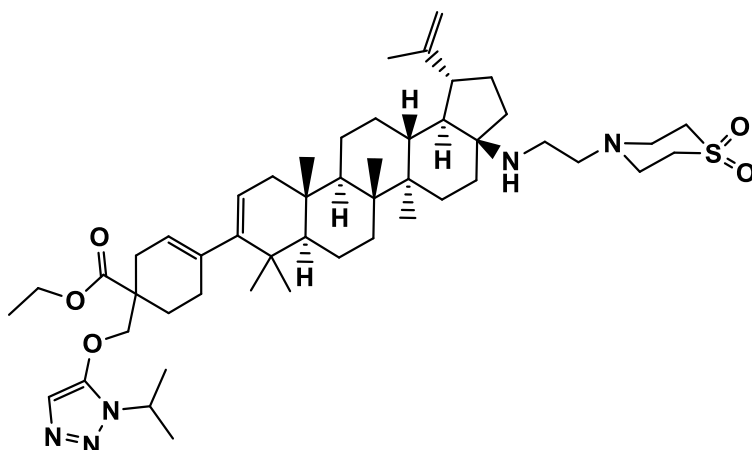
Названу сполуку отримували з 97 % виходом у вигляді олії, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((1-ізопропіл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилат, як реактант. ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,04 (с, 1Н), 5,79 - 5,73 (м, 1Н), 4,53 (септ, J=6,8 Гц, 1Н), 4,19 - 4,04 (м, 4Н), 2,88 - 2,76 (м, 1Н), 2,55 - 2,21 (м, 4Н), 1,92 (дд, J=13,7, 7,9, 6,3 Гц, 1Н), 1,47 (д, J=6,8 Гц, 6Н), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3Н). ¹⁹F ЯМР (376МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -73,94 (с, 3F). РХ-МС: m/e 442,20 (M+H)⁺, 2,64 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 4. Отримання етил 1-(((1-ізопропіл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату.



Названу сполуку отримували з 100 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((1-ізопропіл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,02 (с, 1Н), 6,48 (дт, J=3,3, 1,7 Гц, 1Н), 4,53 (септ, J=6,8 Гц, 1Н), 4,16 - 4,06 (м, 4Н), 2,69 - 2,60 (м, 1Н), 2,28 - 2,05 (м, 3Н), 1,98 - 1,81 (м, 2Н), 1,46 (дд, J=6,8, 2,3 Гц, 6Н), 1,22 (с, 12Н), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 420,30 (M+H)⁺, 2,65 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 5. Отримання етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-ізопропіл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



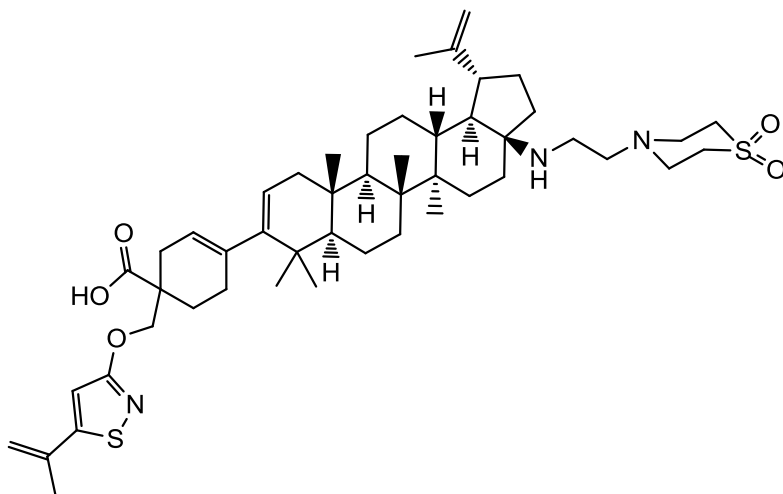
Названу сполуку отримували з 100 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-(((1-ізопропіл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,05 (с, 1Н), 5,33 (ш с, 1Н), 5,16 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 4,68 (с, 1Н), 4,56 (с, 1Н), 4,56 (септ, J=6,7 Гц, 1Н), 4,20 - 4,09 (м, 4Н), 3,11 - 2,93 (м, 8Н), 2,71 - 2,36 (м, 6Н), 2,30 - 0,86 (м, 27Н), 1,66 (с, 3Н), 1,49 (д, J=6,3 Гц, 6Н), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,04 (с, 3Н), 0,94 (с, 3Н), 0,93 - 0,87 (м, 6Н), 0,83 (с, 3Н). РХ-МС: m/e 862,73 (M+H)⁺, 2,35 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Стадія 6. 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-ізопропіл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 45 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил

4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((1-ізопропіл-1Н-1,2,3-триазол-5-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,12 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 5,36 (ш с, 1Н), 5,19 (д, J=4,3 Гц, 1Н), 4,72 (с, 1Н), 4,63 (с, 1Н), 4,67 - 4,52 (м, J=6,8 Гц, 1Н), 4,32 - 4,10 (м, 2Н), 3,20 - 2,89 (м, 8Н), 2,87 - 2,68 (м, 3Н), 2,68 - 2,53 (м, 1Н), 2,34 - 2,21 (м, 1Н), 2,21 - 1,85 (м, 11Н), 1,85 - 1,73 (м, 1Н), 1,71 - 1,65 (м, 1Н), 1,68 (с, 3Н), 1,51 (д, J=6,5 Гц, 6Н), 1,64 - 1,36 (м, 9Н), 1,36 - 1,19 (м, 4Н), 1,14 (с, 3Н), 1,07 (ш с, 2Н), 1,01 (с, 3Н), 0,97 - 0,96 (м, 4Н), 0,94 - 0,89 (м, 3Н), 0,87 (с, 3Н). РХ-МС: m/e 834,69 (M+H)⁺, 2,32 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

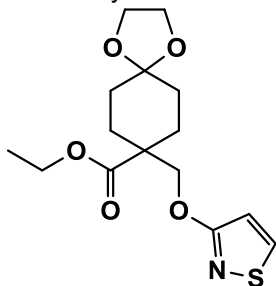
Приклад 18

Отримання 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-(проп-1-ен-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



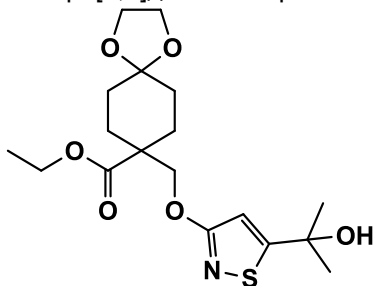
Стадія 1. Отримання етил 8-(((ізотіазол-3-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-

карбоксилату.



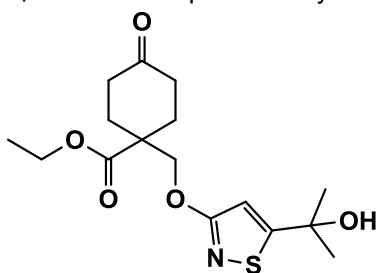
Названу сполуку отримували з 36 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 1-А, використовуючи ізотіазол-3(2Н)-он, як реактант. ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,42 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 6,57 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 4,42 (с, 2Н), 4,17 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 3,99 - 3,93 (м, 4Н), 2,31 - 2,20 (м, 2Н), 1,75 - 1,65 (м, 6Н), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 328,20 (М+Н)⁺, 3,59 хв. (Спосіб РХ-МС 12).

Стадія 2. Отримання етил 8-(((5-(2-гідроксипропан-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату.



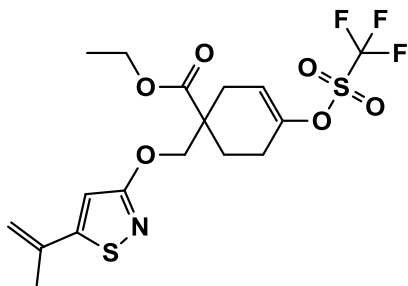
До розчину етил 8-((ізотіазол-3-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (100 мг, 0,305 ммоль) в ТГФ (2 мл) в атмосфері азоту при -78 °С додавали 2М розчин LDA (0,305 мл, 0,611 ммоль). Перемішували при -78 °С протягом 20 хвилин перед тим, як додавали чистий пропан-2-он (0,045 мл, 0,611 ммоль). Перемішування продовжували протягом додаткових 30 хвилин при -78 °С. Реакцію гасили напів-насиченим амонію хлоридом в 0,5М НСІ, екстрагували етилацетатом та концентрували в вакуумі. Сиру суміш чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-45 % EtOAc / гексани, отримуючи бажаний продукт у вигляді олії (83 мг, 70 %). ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,35 (с, 1Н), 4,32 (с, 2Н), 4,13 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 3,91 (с, 4Н), 2,84 (с, 1Н), 2,26 - 2,12 (м, 2Н), 1,72 - 1,61 (м, 6Н), 1,58 (с, 6Н), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 386,20 (М+Н)⁺, 2,75 хв. (Спосіб РХ-МС 13).

Стадія 3. Отримання етил 1-(((5-(2-гідроксипропан-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилату.



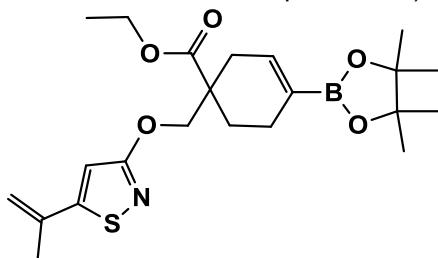
Названу сполуку отримували з 100 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-(((5-(2-гідроксипропан-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ¹Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,36 (с, 1Н), 4,41 (с, 2Н), 4,20 (кв, J=7,2 Гц, 2Н), 2,99 (с, 1Н), 2,52 - 2,41 (м, 4Н), 2,39 - 2,29 (м, 2Н), 1,88 - 1,75 (м, 2Н), 1,59 (с, 6Н), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3Н). РХ-МС: m/e 342,15 (М+Н)⁺, 2,03 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 4. Отримання етил 1-(((5-(проп-1-ен-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



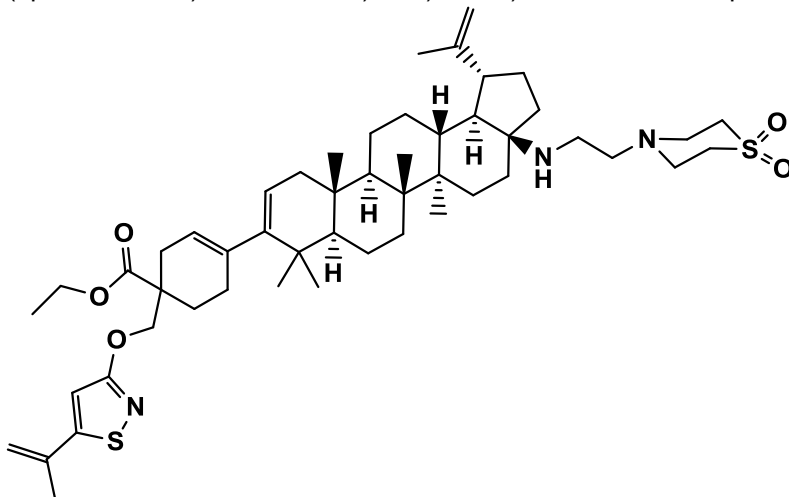
Названу сполуку отримували з 22 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 1-(((5-(2-гідроксипропан-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,50 (с, 1H), 5,76 (тд, $J=3,3$, 1,8 Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,47 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,19 (кв д, $J=7,1$, 0,8 Гц, 2H), 2,85 - 2,77 (м, 1H), 2,53 - 2,22 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,98 - 1,90 (м, 1H), 1,24 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/e 456,10 ($M+H$)⁺, 2,76 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 5. Отримання етил 1-(((5-(проп-1-ен-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 78 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-(((5-(проп-1-ен-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,55 - 6,50 (м, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,46 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,15 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,74 - 2,64 (м, 1H), 2,28 - 2,16 (м, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,01 - 1,80 (м, 2H), 1,26 (с, 12H), 1,21 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/e 434,20 ($M+H$)⁺, 2,79 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 6. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-(проп-1-ен-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.

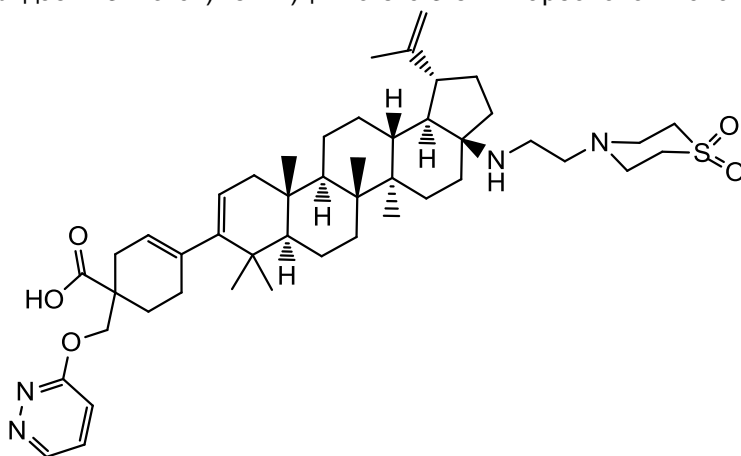


Названу сполуку отримували з 42 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-(((5-(проп-1-ен-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,51 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,19 (ш с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,51 - 4,38 (м, 2H), 4,21 - 4,12 (м, 2H), 3,41 - 2,92 (м, 11H), 2,78 - 2,54 (м, 3H), 2,22 - 0,89 (м, 27H), 2,09 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,96 - 0,91 (м, 6H), 0,87 (с, 3H). РХ-МС: m/e 876,60 ($M+H$)⁺, 3,01 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

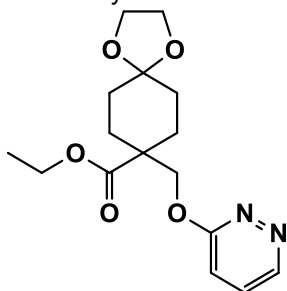
Стадія 7. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-(проп-1-ен-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 56 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((5-(проп-1-ен-2-іл)ізотіазол-3-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,55 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,56 - 4,50 (м, 1H), 4,50 - 4,43 (м, 1H), 3,40 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,29 - 2,91 (м, 10H), 2,80 - 2,72 (м, 1H), 2,72 - 2,62 (м, 1H), 2,34 - 2,09 (м, 6H), 2,11 (с, 3H), 2,09 - 1,97 (м, 4H), 1,97 - 1,83 (м, 2H), 1,83 - 1,68 (м, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,67 - 1,37 (м, 12H), 1,37 - 1,23 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,13 - 1,03 (м, 2H), 1,06 (с, 3H), 0,98 - 0,97 (м, 3H), 0,95 - 0,93 (м, 3H), 0,89 (с, 3H). PX-МС: m/e 848,50 (M+H)⁺, 3,05 хв. (Спосіб PX-МС 3).

Приклад 19

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридазин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

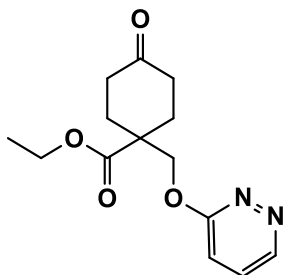


Стадія 1. Отримання етил 8-((гідроксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату



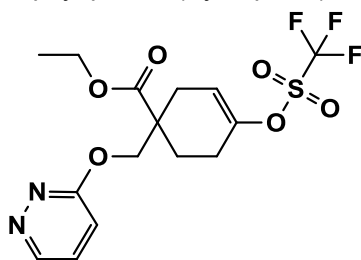
До розчину етил 8-(гідроксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилату (300 мг, 1,23 ммоль) в ДМФ (6 мл) при 0 °С додавали калію трет-бутоксид (1,84 мл, 1,84 ммоль) з наступним додаванням 3-хлорпіридазину (211 мг, 1,84 ммоль). Отриману в результаті суспензію перемішували при 0 °С, потім нагрівали до к.т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали водою, сушили над натрію сульфатом, та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт. PX-МС: m/e 323,20 (M+H)⁺, 2,09 хв. (Спосіб PX-МС 7).

Стадія 2. Отримання етил 4-оксо-1-((піридазин-3-ілокси)метил)циклогексанкарбоксилату.



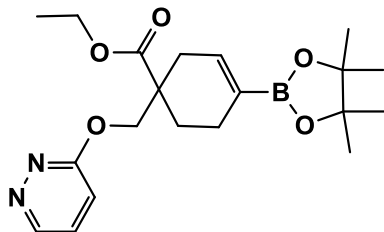
Названу сполуку отримували з 70 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 2, використовуючи етил 8-((піридазин-3-ілокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,82 (дд, J=4,5, 1,3 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,9, 1,4 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,21 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,57 - 2,28 (м, 6H), 1,92 - 1,82 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/e 279,15 (M+H)⁺, 1,71 хв. (Спосіб РХ-МС 7).

Стадія 3. Отримання етил 1-((піридазин-3-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилату.



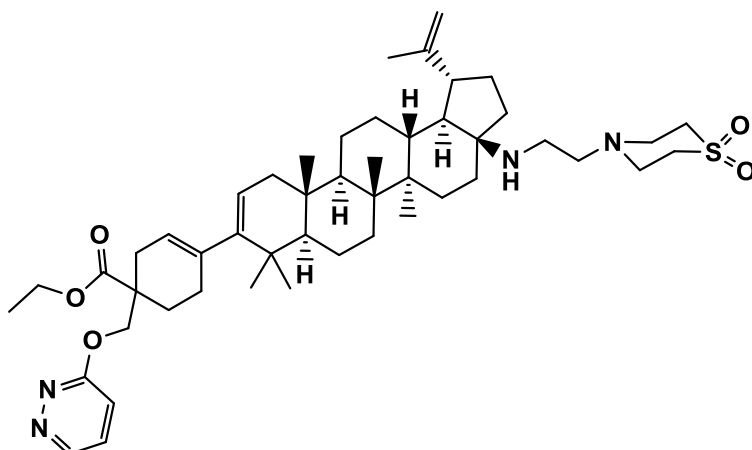
Названу сполуку отримували з 39 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 3, використовуючи етил 4-оксо-1-((піридазин-3-ілокси)метил)циклогексанкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,82 (дд, J=4,5, 1,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=9,0, 1,3 Гц, 1H), 5,75 (тд, J=3,1, 1,8 Гц, 1H), 4,62 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,59 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,18 - 4,11 (м, 2H), 2,88 - 2,79 (м, 1H), 2,53 - 2,23 (м, 4H), 1,97 - 1,90 (м, 1H), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/e 411,15 (M+H)⁺, 2,66 хв. (Спосіб РХ-МС 7).

Стадія 4. Отримання етил 1-((піридазин-3-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату.



Названу сполуку отримували з 43 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 4, використовуючи етил 1-((піридазин-3-ілокси)метил)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,78 (дд, J=4,5, 1,3 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,9, 4,4 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=8,9, 1,4 Гц, 1H), 6,49 (дт, J=3,7, 1,8 Гц, 1H), 4,62 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,53 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,72 - 2,64 (м, 1H), 2,27 - 2,08 (м, 3H), 1,98 - 1,80 (м, 2H), 1,21 (с, 12H), 1,21 (т, J=7,3 Гц, 3H). РХ-МС: m/e 389,25 (M+H)⁺, 2,74 хв. (Спосіб РХ-МС 7).

Стадія 5. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридазин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 5, використовуючи етил 1-((піридазин-3-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. Сиру речовину брали безпосередньо на наступну

5

стадію без очистки. Стадія 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридазин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 22 % виходом у

10

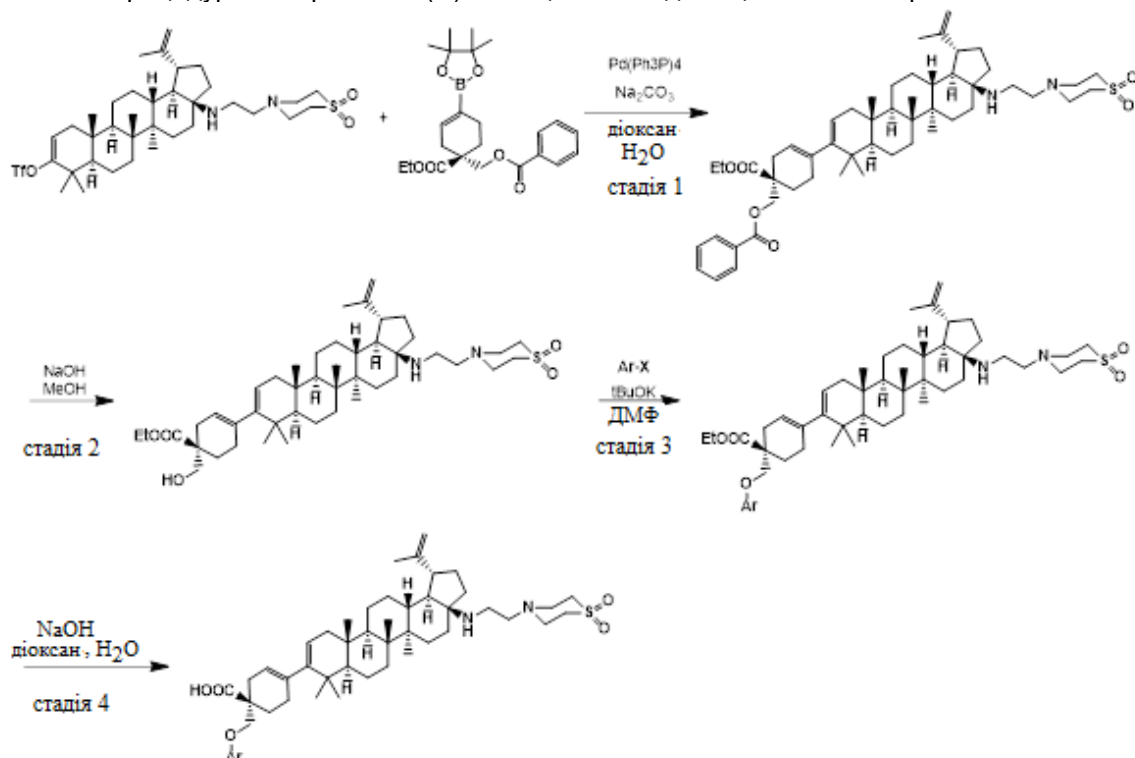
вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі А стадії 6, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридазин-3-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,09 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,76 - 4,64 (м, 2H), 3,39 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,25 - 3,02 (м, 9H), 3,02 - 2,86 (м, 2H), 2,86 - 2,62 (м, 2H), 2,32 - 2,06 (м, 5H), 2,06 - 1,84 (м, 6H), 1,82 - 1,67 (м, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,66 - 1,35 (м, 10H), 1,35 - 1,20 (м, 4H), 1,17 (с, 3H), 1,14 - 1,04 (м, 2H), 1,05 (с, 3H), 0,97 - 0,95 (м, 3H), 0,92 - 0,91 (м, 3H), 0,87 (с, 3H). PX-МС: m/e 803,48

15

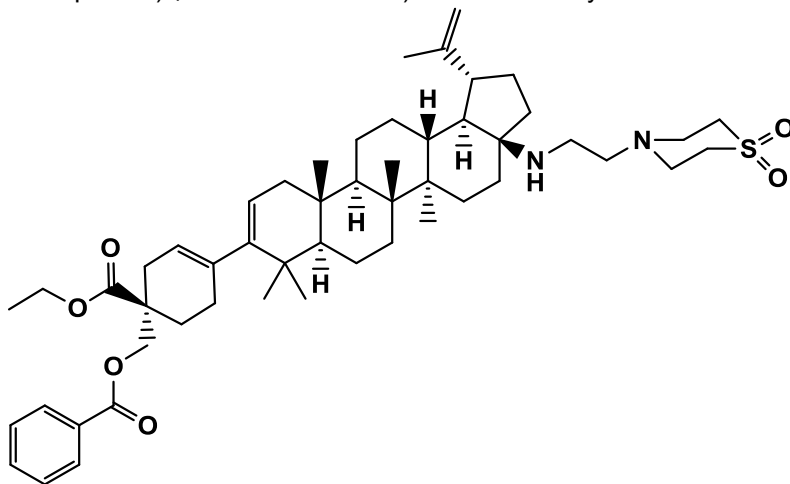
20

(M+H)⁺, 2,27 хв. (Спосіб РХ-МС 1).

Загальна процедура В:Отримання (R) -заміщених похідних циклогексенкарбонової кислоти.



Стадія 1. Отримання ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



5

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

діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл

10 трифлуорметансульфонату (1 екв.), (R)-(1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

діоксaborolan-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (1,2 екв.), Na₂CO₃ (3 екв.) та Pd(Ph₃P)₄

(0,06 екв.) в 1,4-діоксані та H₂O (4 : 1) прокачували азотом, герметично закривали та нагрівали

при 70 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим сольовим

15 розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили,

використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-35 % Етилацетат / гексани,

отримуючи бажаний продукт (68 % вихід) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц,

ХЛОРОФОРМ-d) δ8,01 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 2H), 7,60 - 7,53 (м, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 2H), 5,36 (ш с,

J=7,2, 1,4 Гц, 2H), 3,13 - 2,98 (м, 8H), 2,73 - 2,43 (м, 6H), 2,27 - 0,89 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,25 -

20 1,20 (м, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,97 (ш с, 3H), 0,96 (ш с, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,87 (с, 3H). PX-MC m/z

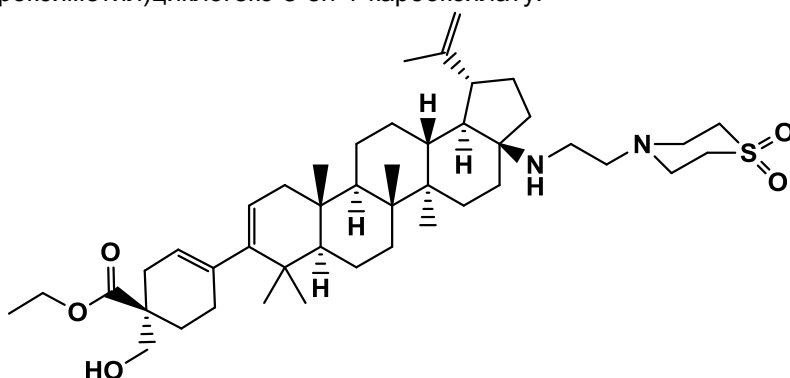
857,65 (M+H)⁺, 2,43 хв. (Спосіб PX-MC 1).

Стадія 2. Отримання етил (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-

(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



25

Суспензію ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-

(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (1 екв.) та 1N NaOH (1 екв.) в MeOH та ТГФ

30 перемішували при к.т. протягом 2 днів. Суміш нейтралізували 1N HCl, та розчинник видаляли в

вакуумі. Залишок завантажували в CH₂Cl₂, промивали H₂O, потім насиченим сольовим

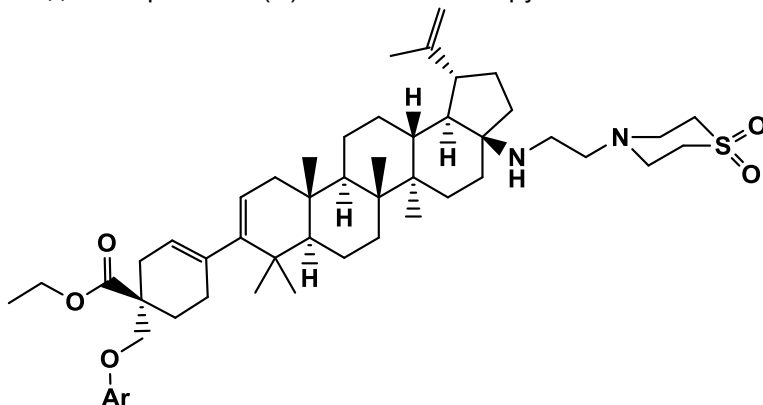
розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили на

силікагелі, який елюювали етилацетатом / гексанами, отримуючи бажаний продукт (85 % вихід)

у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ5,32 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=4,8 Гц,

1H), 4,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,19 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,69 (ш с, 2H), 3,12 - 2,98 (м, 8H), 2,72 - 2,43 (м, 6H), 2,28 - 0,89 (м, 27H), 1,70 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,86 (с, 3H). РХ-МС m/z 753,65 (M+H)⁺, 3,79 хв. (Спосіб РХ-МС 2).

Стадія 3.Отримання (R) -метилового етеру.

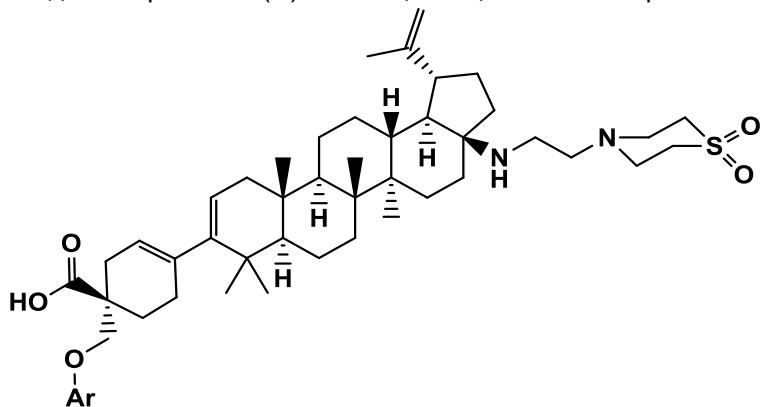


5

До розчину етил (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату (1 екв.) та Ar-X (2 екв.) в ДМФ додавали K⁺OT⁻Bu (2 екв.) при 0 °С. Отриману в результаті суміш нагрівали до к.т. та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtAc, промивали водою, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

10

Стадія 4:Отримання (R) □-заміщеної циклогексенкарбонової кислоти.



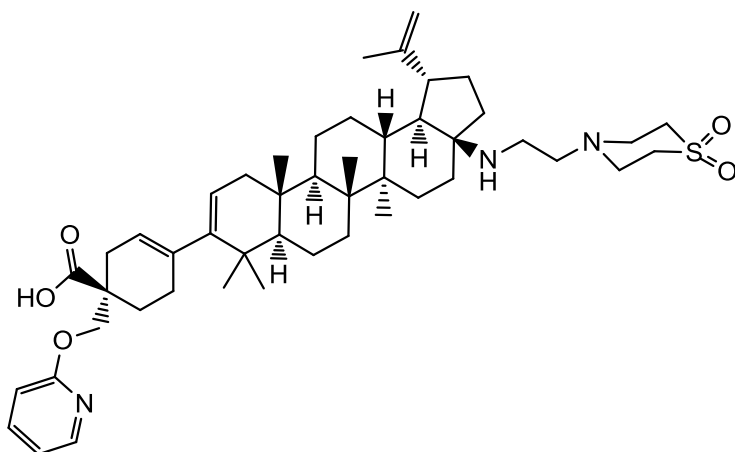
15

Розчин (R) □-метилового етеру зі стадії 3 в 1,4-діоксані, MeOH та 1N NaOH (2 : 1 : 1) перемішували при 50 °С. Реакційну суміш чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, отримуючи кінцевий продукт.

Приклад 20

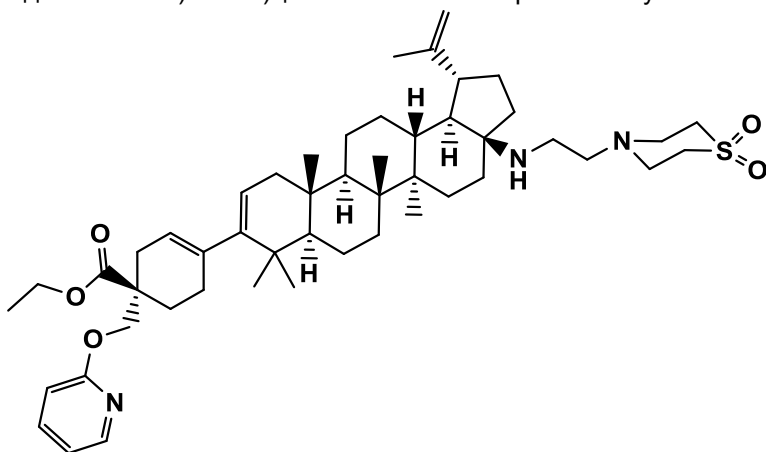
20

Отримання (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1 - 2: Загальна процедура В.

Стадія 3. Отримання етил (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 5 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-
 ((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

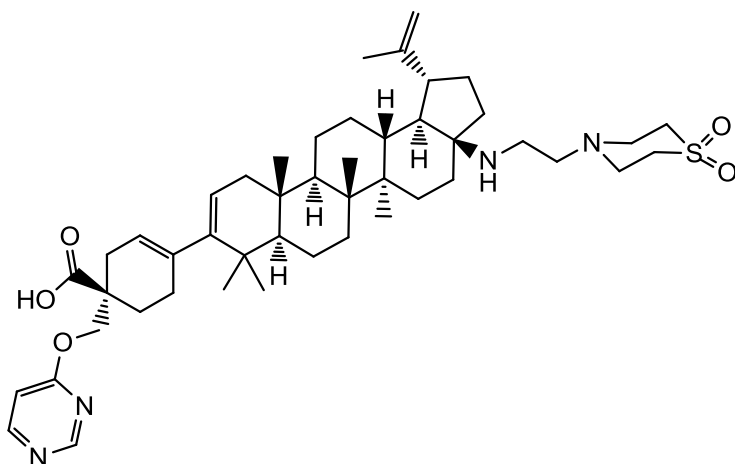


Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 3, використовуючи 2-хлорпіридин, як реагент. PX-MC m/z 830,55
 10 (M+H)⁺, 3,56 хв. (Спосіб PX-MC 5).

Стадія 4. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-
 ((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 41 % виходом (2
 15 стадії) у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 4
 протягом 6 год., використовуючи етил (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-
 ((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-
 ((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реагент. ¹H ЯМР (500МГц,
 20 ХЛОРОФОРМ-d) δ8,21 (дд, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J=8,6, 7,0, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=7,1,
 5,3, 0,8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,20 (дд, J=6,1, 1,7 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,71
 (с, 1H), 4,49 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,45 (д, J=9,9 Гц, 1H), 3,38 - 3,31 (м, 1H), 3,25 - 3,00 (м, 9H), 2,98 -
 2,85 (м, 2H), 2,79 (дт, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 2,70 - 2,62 (м, 1H), 2,28 - 1,86 (м, 11H), 1,76 - 1,07 (м,
 16H), 1,70 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,87 (с, 3H). PX-MC m/z
 25 802,45 (M+H)⁺, 3,34 хв. (Спосіб PX-MC 5).

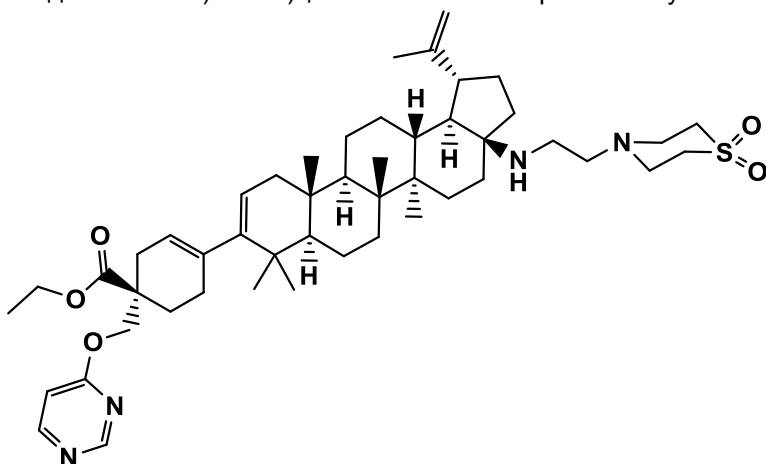
Приклад 21

Отримання (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-
 30 ((піримідин-4-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1 - 2: Загальна процедура В.

Стадія 3. Отримання етил (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піримідин-4-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

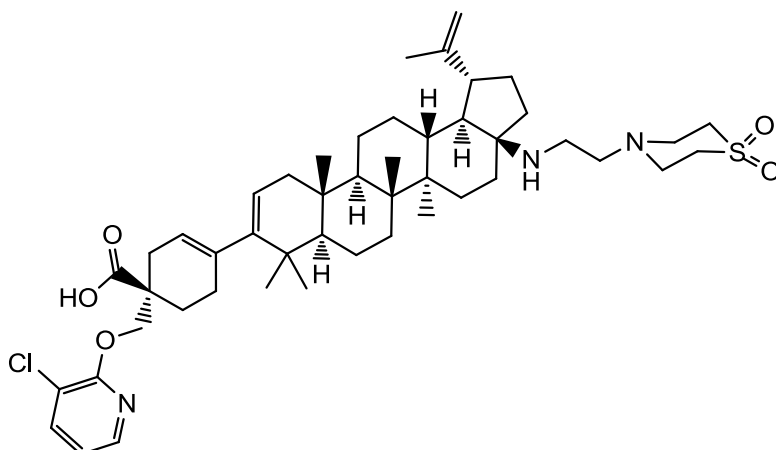


Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 3, використовуючи 4-хлорпіримідин, як реагент. PX-MC m/z 831,55 (M+H)⁺, 3,45 хв. (Спосіб PX-MC 5).

Стадія 4. (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піримідин-4-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 31 % виходом (2 стадії) у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 4 протягом 4 год., використовуючи етил (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піримідин-4-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реагент. ¹H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ8,95 (с, 1H), 8,57 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=6,3, 0,9 Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,21 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,37 - 3,31 (м, 1H), 3,23 - 3,01 (м, 9H), 2,97 - 2,86 (м, 2H), 2,80 (дт, J=10,6, 5,6 Гц, 1H), 2,69 - 2,62 (м, 1H), 2,30 - 1,87 (м, 11H), 1,76 - 1,01 (м, 16H), 1,70 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,87 (с, 3H). PX-MC m/z 725,50 (M+H)⁺, 3,23 хв. (Спосіб PX-MC 5).

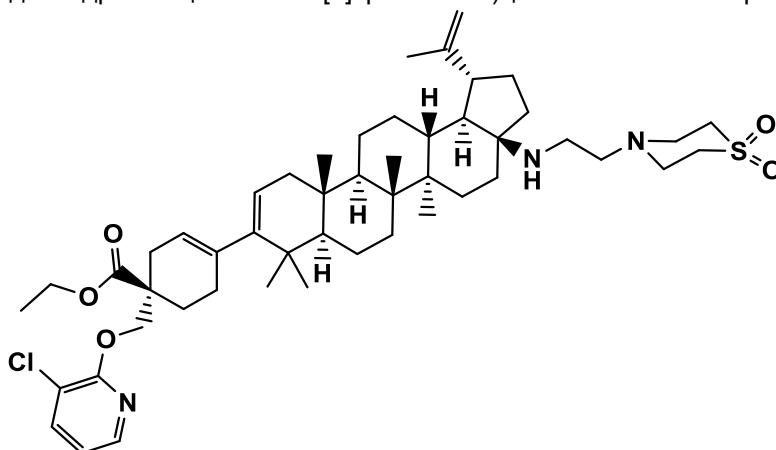
Приклад 22

Отримання (R)-1-(((3-хлорпіримідин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1 - 2: Загальна процедура В.

Стадія 3. Отримання етил (R)-1-(((3-хлорпіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 5 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

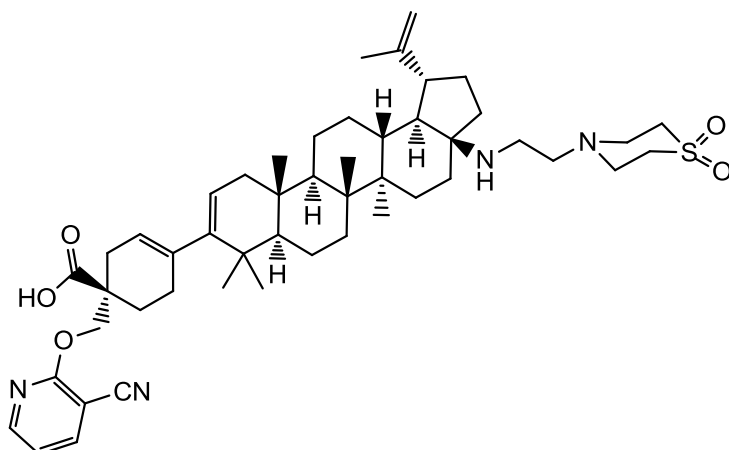


Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 3, використовуючи 2,3-дихлорпіридин, як реактант. PX-МС m/z
 10 864,45 (M+H)⁺, 3,83 хв. (Спосіб PX-МС 5).

Стадія 4. (R)-1-(((3-хлорпіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 15 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 69
 % виходом (2 стадії) у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній
 процедурі В стадії 4 протягом 6 год., використовуючи етил (R)-1-(((3-хлорпіридин-2-
 іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
 діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 20 іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ8,04 (дд,
 J=4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=7,6, 5,0 Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,21 (д,
 J=4,6 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,54 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,51 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,43 - 3,36
 (м, 1H), 3,25 - 3,01 (м, 9H), 2,99 - 2,87 (м, 2H), 2,75 (тд, J=10,9, 5,7 Гц, 1H), 2,69 - 2,62 (м, 1H),
 2,30 - 1,85 (м, 11H), 1,76 - 1,07 (м, 16H), 1,69 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,93 (с,
 25 3H), 0,87 (с, 3H). PX-МС m/z 836,45 (M+H)⁺, 3,48 хв. (Спосіб PX-МС 5).

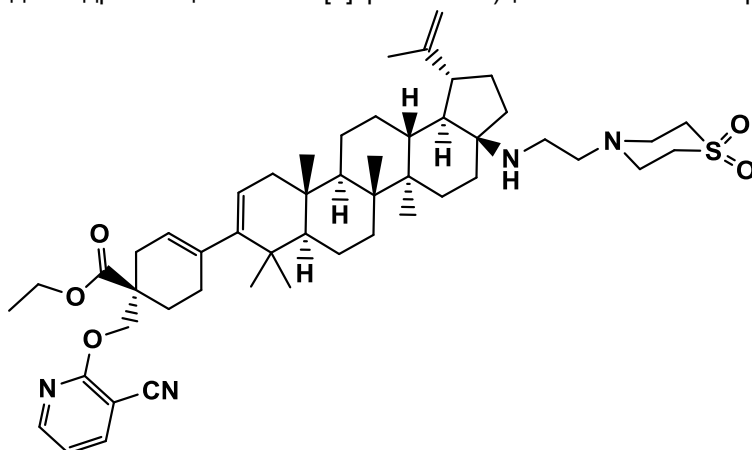
Приклад 23

Отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 30 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1 - 2: Загальна процедура В.

Стадія 3. Отримання етил (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



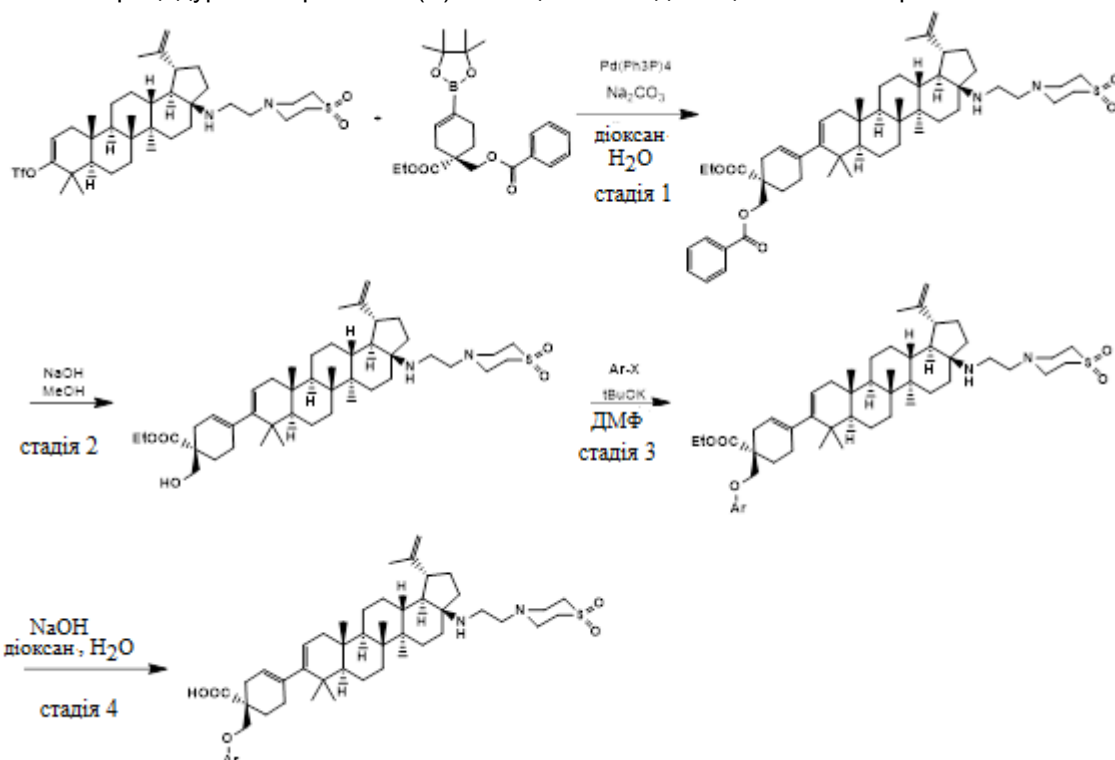
Названу сполуку отримували з 97 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 3, використовуючи 2-флуорнікотиніонітрил, як реагент. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ8,33 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,00 - 6,95 (м, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,57 - 4,53 (м, 2H), 4,18 (кв д, J=7,2, 2,6 Гц, 2H), 3,12 - 2,99 (м, 8H), 2,76 - 2,41 (м, 6H), 2,28 - 0,90 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,86 (с, 3H). PX-MC m/z 855,60 (M+H)⁺, 4,03 хв. (Спосіб PX-MC 2).

Стадія 4. (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 67 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 3 при к.т. протягом 2 днів, використовуючи етил (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реагент. ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ8,37 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,22 (дд, J=6,0, 1,5 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,76 (т, J=1,5 Гц, 1H), 4,63 - 4,55 (м, 2H), 3,27 - 3,07 (м, 11 H), 2,91 (ддд, J=14,4, 10,0, 4,6 Гц, 1H), 2,79 - 2,61 (м, 2H), 2,32 - 1,09 (м, 27H), 1,77 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,93 (с, 3H). PX-MC m/z 827,60 (M+H)⁺, 3,70 хв. (Спосіб PX-MC 2).

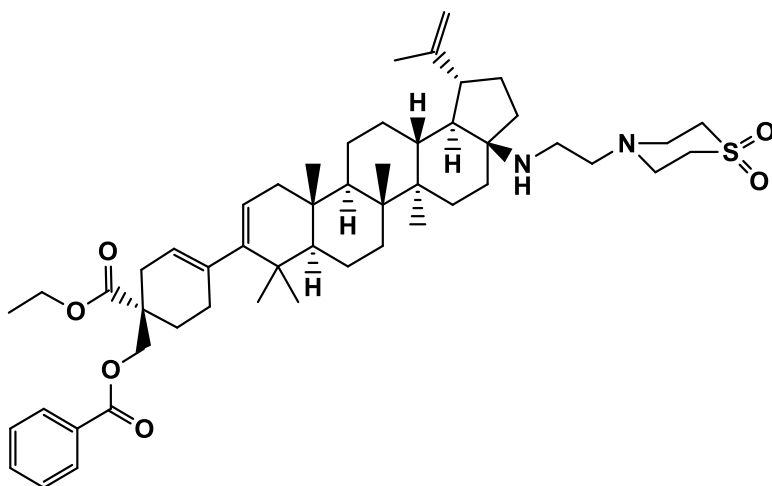
Приклад 24

Отримання (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

Загальна процедура С:Отримання (S) -заміщених похідних циклогексенкарбонової кислоти.

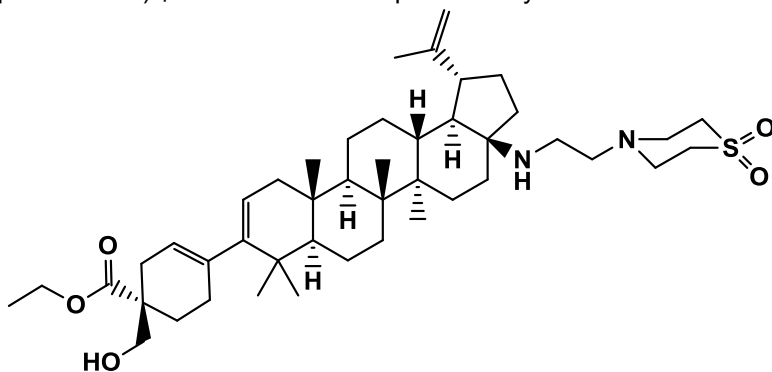


15



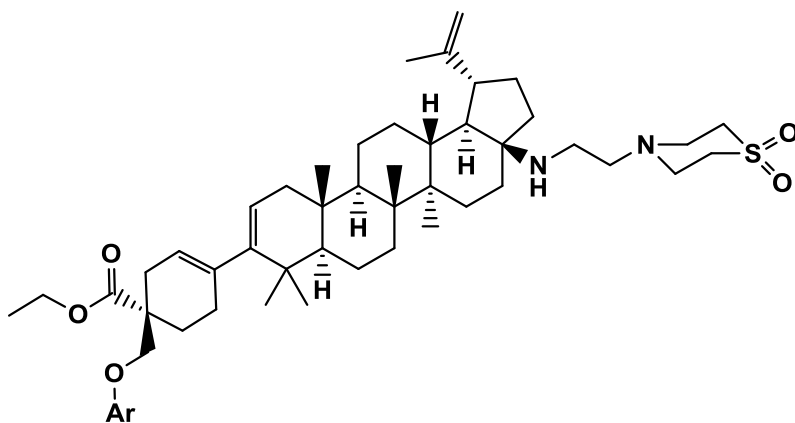
Названу сполуку отримували з 86виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 1, використовуючи (S)-(1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метил бензоат замість (R)-(1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метил бензоату, як реактанта. РХ-МС m/z 857,50 ($M+H$)⁺, 3,055 хв. (Спосіб РХ-МС 3). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,07 - 7,90 (м, 2H), 7,64 - 7,52 (м, 1H), 7,49 - 7,37 (м, 2H), 5,37 (ш с, 1H), 5,21 (дд, J=6,0, 1,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,61 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,52 - 4,37 (м, 2H), 4,25 - 4,16 (м, 2H), 3,15 - 3,00 (м, 8H), 2,78 - 2,53 (м, 5H), 2,51 - 2,42 (м, 1H), 2,34-2,23 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,87 (с, 3H), 2,22 - 0,80 (м, 29H).

Стадія 2. Отримання етил (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



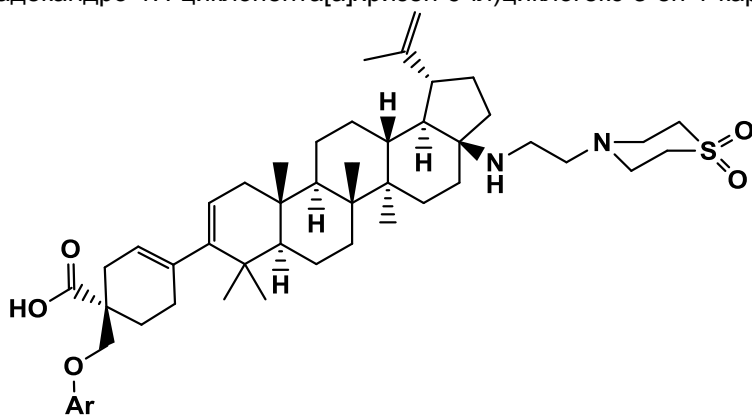
Названу сполуку отримували з 94виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 2, використовуючи ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метил бензоат замість ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метил бензоату, як реактанта. РХ-МС m/z 753,55 ($M+H$)⁺, 2,754 хв. (Спосіб РХ-МС 3). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,30 (с, 1H), 5,16 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,23 - 4,12 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,28 - 2,65 (м, 13H), 2,54 (д, J=16,1 Гц, 1H), 1,68 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,89 (с, 3H), 0,85 (с, 3H), 2,23 - 0,78 (м, 30H).

Стадія 3. Отримання етил (S)-1-((арілокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



До розчину етил (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату (1 екв.) в ДМФ при -78 °С додавали K⁺OtBu (2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 20 хвилин перед додаванням Ar-X (2 екв.). Потім реакцію нагрівали до к.т. та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtAOc, промивали водою, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі, отримуючи сирій продукт, який або використовували на наступній стадії без додаткової очистки, або чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, використовуючи етилацетат/гексани, як елюенти.

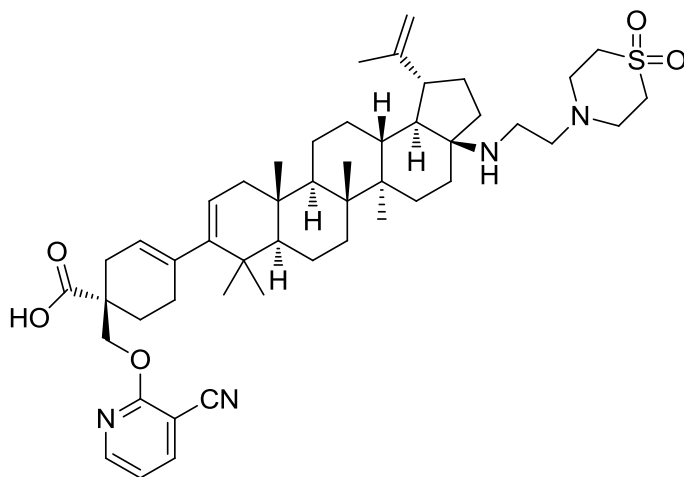
Стадія 4. Отримання (S)-1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Розчин етил (S)-1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату зі стадії 3 в 1,4-діоксані, MeOH та 1N NaOH (2:1:1) перемішували при 50 °С протягом 2-18 годин. Реакційну суміш потім чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, отримуючи кінцевий продукт.

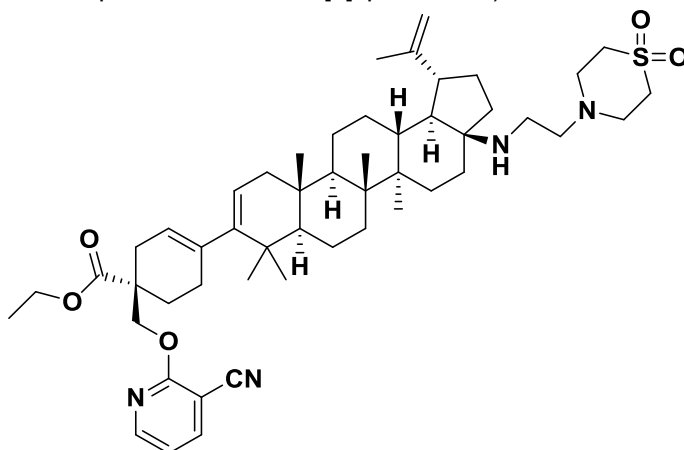
Приклад 25

Отримання (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1 - 2: Загальна процедура С стадія 1-2.

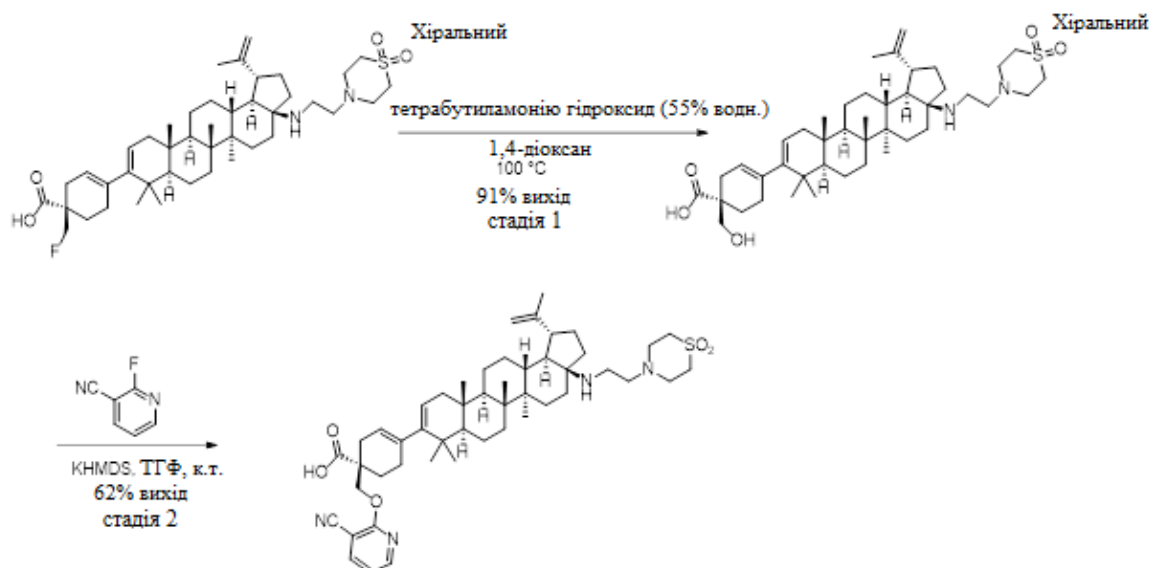
Стадія 3. Отримання етил (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі С стадії 3, використовуючи 2-хлорнікотинітрил, як реактанта. РХ-МС m/z 855,50 (M+H)⁺, 3,004 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 4. (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 29 % виходом (понад 2 стадії) у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі С стадії 4 протягом 7 год., використовуючи етил (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактанта. РХ-МС: m/e 827,50 (M+H)⁺, 3,393 хв. (Спосіб РХ-МС 7). ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,40 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,39 (ш с, 1H), 5,25 - 5,21 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,62 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,58 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,31 - 3,18 (м, 8H), 3,16 - 3,12 (м, 2H), 3,12 - 3,07 (м, 1H), 3,02 - 2,87 (м, 1H), 2,80 (тд, J=11,0, 5,5 Гц, 1H), 2,73 - 2,63 (м, 2H), 2,37 - 2,27 (м, 1H), 2,26 - 2,01 (м, 8H), 1,97 - 1,91 (м, 1H), 1,88 - 1,75 (м, 2H), 1,78 (с, 3H), 1,72 - 1,44 (м, 10H), 1,42 - 1,31 (м, 1H), 1,20 (с, 3H), 1,27 - 1,09 (м, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

Альтернативно, Приклад 28 може бути отриманий, використовуючи наступну процедуру:

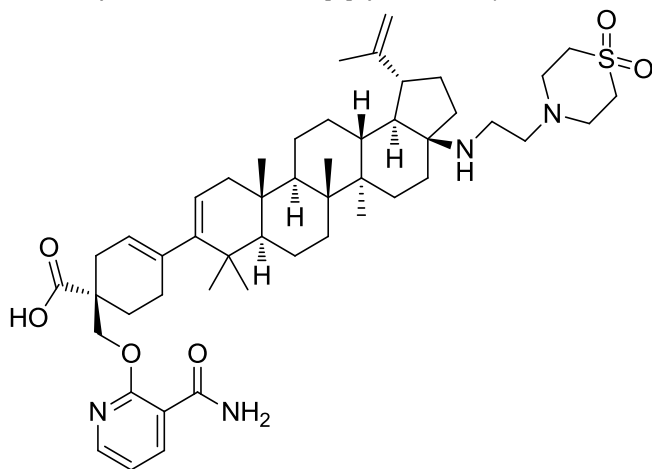


Стадія 1: Отримання (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, HCl. До колби, яка містить суспензію (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(флуорметил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти (4,08 г, 5,61 ммоль) отримували, як описано в WO 2015157483 в 1,4-діоксані (50,0 мл), додавали тетрабутиламонію гідроксид (55% в воді) (26,5 г, 56,1 ммоль). Колбу приєднували до зворотного холодильника та нагрівали на олійній бані при 100 °C. Після 8,5 днів нагрівання, РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш охолоджували до к.т. та переносили в калібровану ділильну лійку. При стоянні в ділильній лійці, утворювалося два різних шари. Нижній шар, який містить продукт, був випущений на підставі розділення на половину лійки. Половину речовини підкислювали шляхом додавання 1N HCl. Тверді речовини, які утворювалися, збирали фільтрацією та промивали водою. Тверді речовини потім розтирали з етером та збирали фільтрацією. Тверді речовини промивали етером, потім давали висохнути на фільтрувальному папері. Названий продукт виділяли у вигляді білої твердої речовини (1,95 г, 2,56 ммоль, 45,6% вихід, 91%, якщо розраховувати як половину суміші). РХ-МС: m/e 725,4 (M+H)⁺, 1,15 хв. (спосіб 16).

Стадія 2. До суспензії (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, HCl (1,95 г, 2,56 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали KHMDS (0,91M в ТГФ) (9,0 мл, 8,19 ммоль). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали 2-флуорнікотиніонітрил (1,0 г, 8,19 ммоль). Через 2,5 год. видаляли аліквоту. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш розбавляли 1N HCl (30 мл), потім екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Органічні шари промивали нас. водн. NaCl, та сушили над сульфатом магнію. Осушуючий агент видаляли фільтрацією. Осушуючий агент не фільтрувався добре, тому, ймовірно, що тверда речовина осаджувалась при стоянні при к.т., тому твердий відфільтрований корж перемішували з етилацетатом, потім з дихлорметаном, потім знову фільтрували. Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з етером, та тверді речовини, які утворювалися, збирали фільтрацією та промивали етером. Залишок розчиняли в метанолі та чистили, застосовуючи хроматографію з оберненою фазою, використовуючи колонку 275g Isco Redisep gold C18 та градієнт від 20%B-80%A до 100%B, де А становив 90% води, 10% ацетонітрилу з 0,1% ТФО буфером, та В становив 10% води, 90% ацетонітрил з 0,1% ТФО буфером. Фракції, які містять продукт, об'єднували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонову кислоту, ТФО (1,50 г, 1,59 ммоль, 62%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/e 827,4 (M+H)⁺, 1,32 хв. (спосіб 16).

Приклад 26

Отримання (S)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

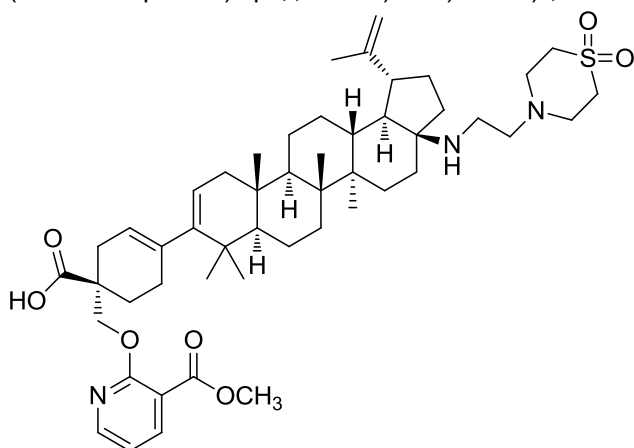


5

Названу сполуку отримували як побічний продукт з 7 % виходом (за 2 стадії) у вигляді
твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі С стадії 4 протягом 7
год., використовуючи етил (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС:
m/e 845,55 (M+H-H₂O)⁺, 3,349 хв. (Спосіб РХ-МС 7). ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,42 (дд,
J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,40 (ш с, 1H), 5,24 (д,
J=4,5 Гц, 1H), 4,86 (ш с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,66 - 4,62 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,57 - 4,53 (д, J=10,5 Гц,
1H), 3,30 - 3,17 (м, 7H), 3,12 (д, J=17,3 Гц, 3H), 2,96 - 2,92 (м, 1H), 2,81 - 2,71 (м, 2H), 2,45 - 2,30
(м, 1H), 2,25 - 2,12 (м, 5H), 2,12 - 2,00 (м, 3H), 1,92 - 1,67 (м, 6H), 1,78 (с, 3H), 1,67 - 1,41 (м, 10H),
1,26 - 1,06 (м, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

Приклад 27

Отримання (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-
(((3-(метоксикарбоніл)піридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

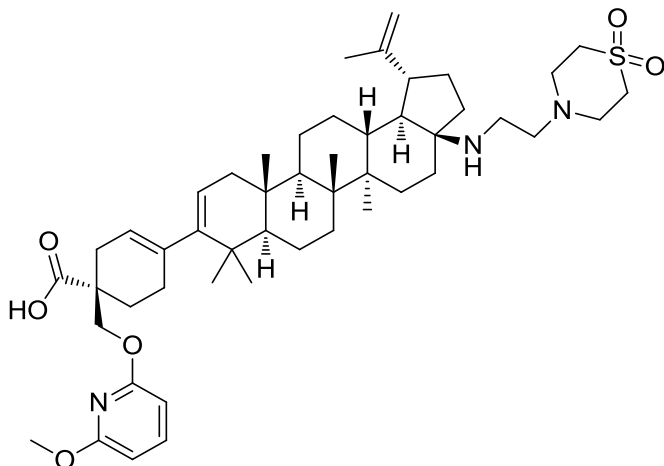


Названу сполуку отримували, як побічний продукт з 0,6 % виходом (за 2 стадії) у вигляді
твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі В стадії 4 протягом 15
год., використовуючи етил (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС:
m/e 860,65 (M+H)⁺, 2,93 хв. (Спосіб РХ-МС 7). ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,30 (дд, J=5,0,
2,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,39 (ш с, 1H), 5,25 - 5,21 (м,
1H), 4,85 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,57 - 4,47 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,30 - 3,17 (м, 8H), 3,16 - 3,07 (м,

3H), 3,02 - 2,90 (м, 1H), 2,81 (тд, J=11,0, 5,4 Гц, 1H), 2,73 - 2,63 (м, 1H), 2,36 - 2,00 (м, 9H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,90 - 1,75 (м, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,75 - 1,34 (м, 12H), 1,26 - 1,09 (м, 2H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

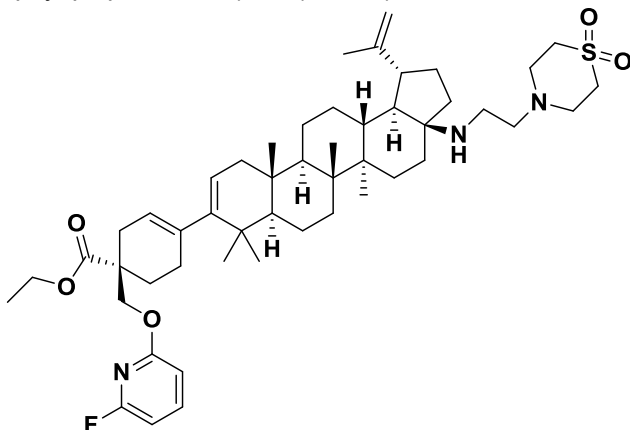
Приклад 28

- 5 Отримання (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((6-метоксипіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



- 10 Стадія 1 - 2: Загальна процедура С стадії 1-2.

Стадія 3. Отримання етил (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((6-флуорпіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



- 15

Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі С стадії 3, використовуючи 2,6-дифлуорпіридин, як реактант. РХ-МС m/z 848,50 ($M+H$)⁺, 3,031 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

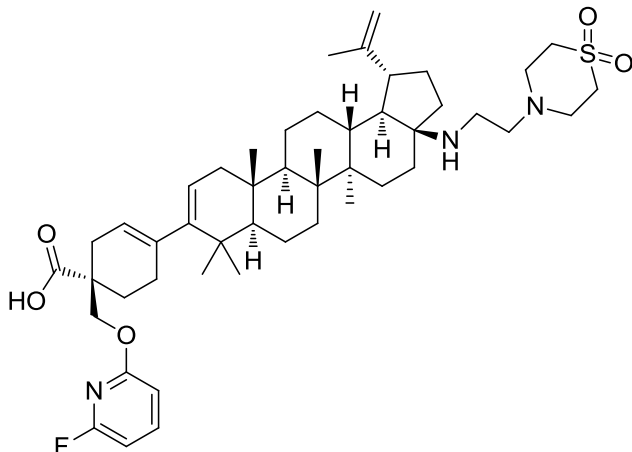
- 20 Стадія 4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((6-метоксипіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 3,7 % виходом (за 2 стадії) у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі С стадії 4 протягом 15 год., використовуючи етил (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((6-флуорпіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС: m/e 832,50 ($M+H$)⁺, 3,267 хв. (Спосіб РХ-МС 7). ¹H ЯМР (500МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,54 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,32 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,30 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,29 - 5,15 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,485 - 4,345 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,30 - 3,17 (м, 8H), 3,17 - 3,07 (м, 3H), 2,94 (ддд, J=14,5, 10,2, 4,7 Гц, 1H), 2,78 (тд, J=11,0, 5,4 Гц, 1H), 2,67 - 2,60 (м, 1H), 2,30 (д, J=18,2 Гц, 1H), 2,22 - 2,09 (м, 3H), 2,09 - 2,00 (м, 2H), 1,96 - 1,66 (м, 8H), 1,78 (с, 3H), 1,66 - 1,43 (м, 10H), 1,43 - 1,29 (м, 2H), 1,29 - 1,09 (м, 1H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с,
- 30

3H), 1,01 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

Приклад 29

Отримання

(S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((6-флуорпіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

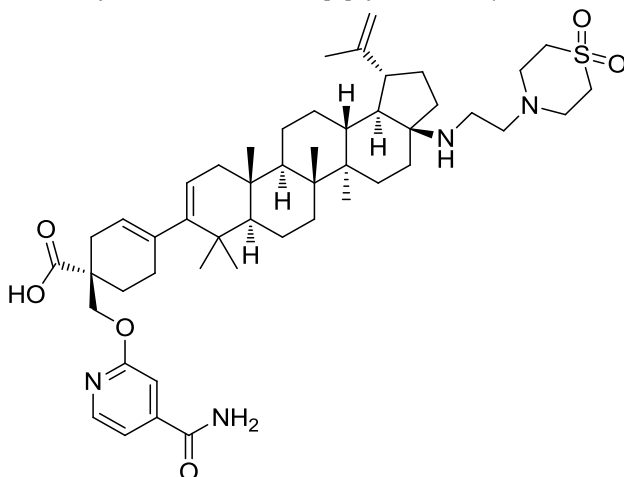


Названу сполуку отримували з 69,8 виходом (2 стадії) у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі С стадії 4 протягом 7 год., використовуючи етил (S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((6-флуорпіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС: m/e 820,45 (M+H)⁺, 3,136 хв. (Спосіб РХ-МС 7). ¹H ЯМР (500МГц, АЦЕТОН-d₆) δ 7,85 (кв, J=8,1 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=7,8, 2,3 Гц, 1H), 5,42 - 5,35 (м, 1H), 5,23 (дд, J=6,2, 1,8 Гц, 1H), 4,79 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,68 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,46 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,41 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,43 - 3,24 (м, 8H), 3,23 - 3,12 (м, 5H), 3,12 - 3,05 (м, 3H), 3,02 (тд, J=10,8, 5,7 Гц, 1H), 2,70 - 2,61 (м, 1H), 2,38 - 2,16 (м, 4H), 2,17 - 2,01 (м, 3H), 1,95 - 1,84 (м, 2H), 1,84 - 1,68 (м, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,64 (д, J=16,8 Гц, 1H), 1,61 - 1,42 (м, 8H), 1,40 - 1,22 (м, 1H), 1,26 (с, 3H), 1,23 - 1,11 (м, 2H), 1,13 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,94 (с, 3H).

Приклад 30

Отримання

(S)-1-(((4-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1 - 2: Загальна процедура С стадія 1-2.

Стадія

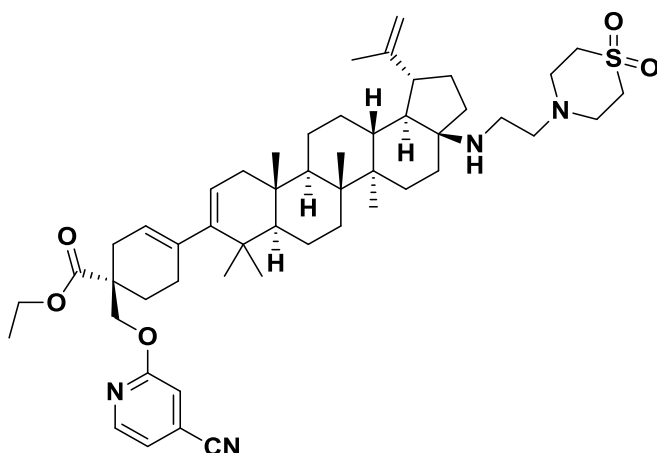
3.

Отримання

етил

(S)-1-(((4-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

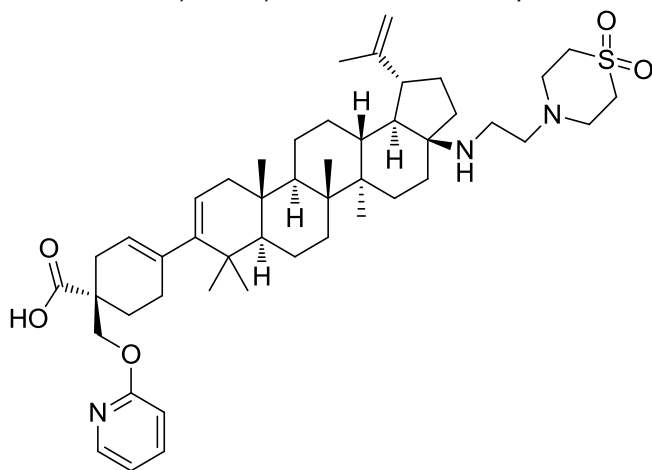


Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі С стадії 3, використовуючи 2-флуорізонікотинітрил, як реактант. РХ-МС m/z 855,50 ($M+H$)⁺, 3,048 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

5 Стадія 4. (S)-1-(((4-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 10 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з
 30,5 % виходом (понад 2 стадії) у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в
 загальній процедурі С стадії 4 протягом 7 год., використовуючи етил (S)-1-(((4-ціанопіридин-2-
 іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
 діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактанта. РХ-МС: m/e 845,55 ($M+H$)⁺, 3,048 хв. (Спосіб РХ-
 15 МС 7). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,02 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,97 (с,
 1H), 5,16 (ш с, 1H), 5,00 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,58 (ш с, 1H), 4,48 (ш с, 1H), 4,35 - 4,18 (м, 2H), 3,25 -
 2,65 (м, 18H), 2,47 (д, J=17,1 Гц, 1H), 2,14 - 1,64 (м, 10H), 1,52 - 1,48 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,45 -
 1,03 (м, 10H), 0,98 (с, 3H), 0,88 - 0,84 (м, 2H), 0,86 (с, 3H), 0,78 (с, 3H), 0,73 (с, 3H), 0,68 (с, 3H).

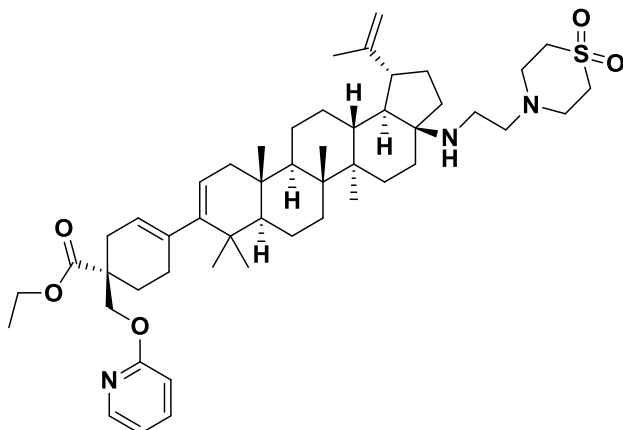
Приклад 31

20 Отримання (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
 діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-
 ((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



25 Стадія 1 - 2: Загальна процедура С стадія 1-2.

Стадія 3. Отримання етил (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
 діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-
 ((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



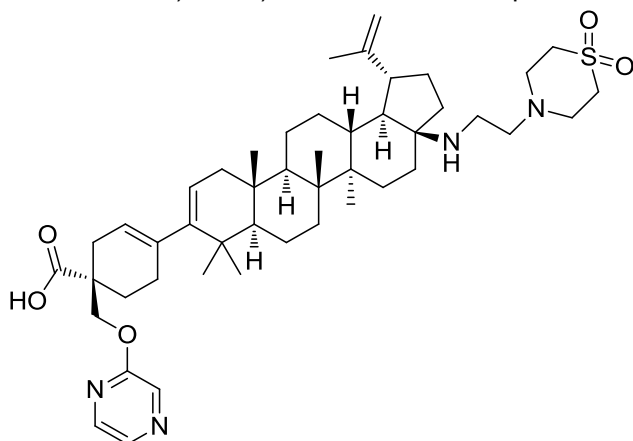
Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі С стадії 3, використовуючи 2-бромпіридин, як реагент. РХ-МС m/z $M+1=830,55$. 2,822 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

5 Стадія 4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 22,9 % виходом (понад 2 стадії) у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі

10 С стадії 4 протягом 7 год., використовуючи етил (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реагент. РХ-МС: m/e 802,45 ($M+H$)⁺, 2,824 хв. (Спосіб РХ-МС 3). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,21 (дд, J=5,1, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=8,6, 7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,97 (тд, J=6,2, 0,9 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,21 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,51 (д, J=10,0 Гц 1H), 4,46 (д, J=10,0 Гц 1H), 3,37 – 3,34 (м, 1H), 3,25 – 3,10 (м, 7H), 3,10 – 3,01 (м, 2H), 3,00 – 2,87 (м, 2H), 2,82 (дт, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 2,73 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,35 – 2,13 (м, 4H), 2,13 – 1,88 (м, 7H), 1,81 – 1,67 (м, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,66 – 1,26 (м, 13H), 1,18 (с, 3H), 1,13 – 1,03 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

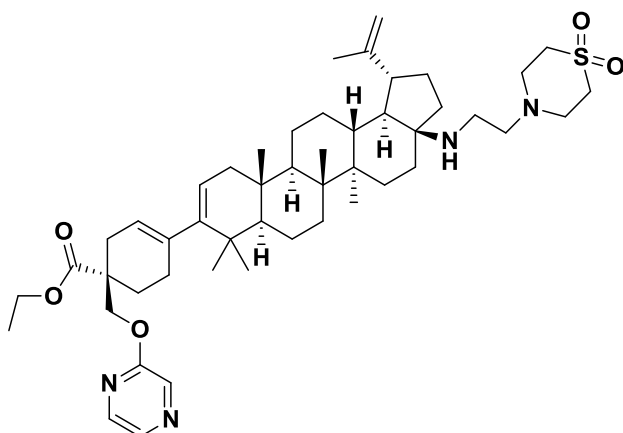
Приклад 32

Отримання (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піразин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1 - 2: Загальна процедура С стадія 1-2.

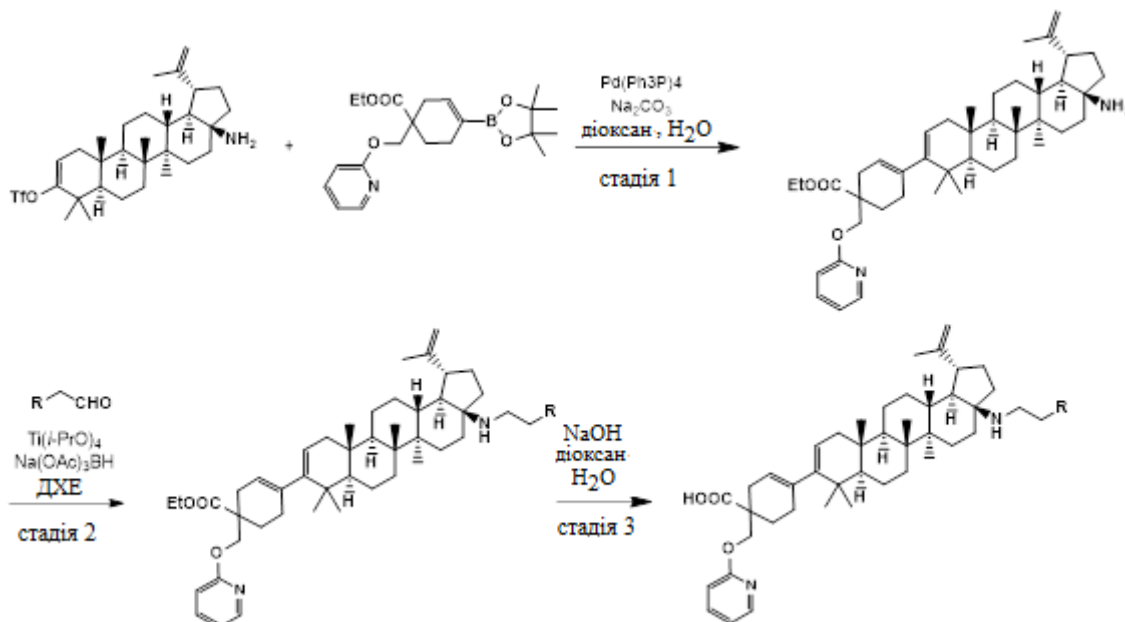
Стадія 3. Отримання етил (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піразин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



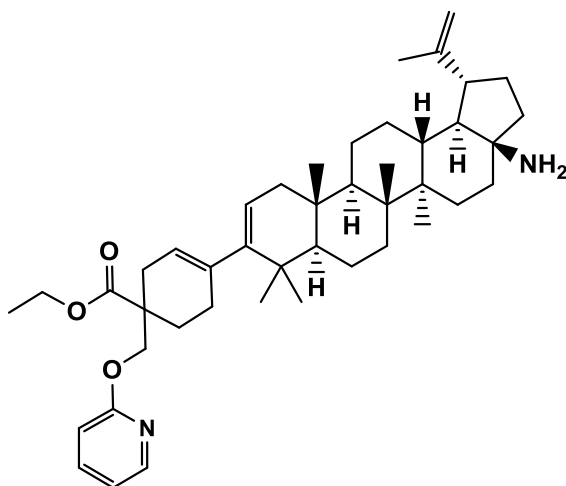
Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі С стадії 3, використовуючи 2-флуорпіразин, як реактант. РХ-МС m/z $M+1=831,55$. 2,922 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

5 Стадія 4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піразин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 77,0 % виходом (за 2
10 4 протягом 9 год., використовуючи етил (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піразин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС: m/e 803,42 ($M+H$)⁺, 2,38 хв. (Спосіб РХ-МС 1). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,27 (ш с, 2H), 8,17 (ш с, 1H), 5,39 (ш с, 1H), 5,22 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,62 - 4,48 (дд, J=10,5, 17,3 Гц, 2H), 3,44 - 3,32 (м, 1H), 3,30 - 2,89 (м, 11H), 2,84 - 2,64 (м, 2H), 2,38 - 1,83 (м, 11H), 1,83 - 1,67 (м, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,68 - 1,37 (м, 10H), 1,38 - 1,22 (м, 2H), 1,16 (с, 3H), 1,13 - 1,03 (м, 2H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,89 (с, 3H).

20 Загальна процедура D:Отримання \square -піридин-2-ілокси похідних циклогексенкарбонової кислоти.

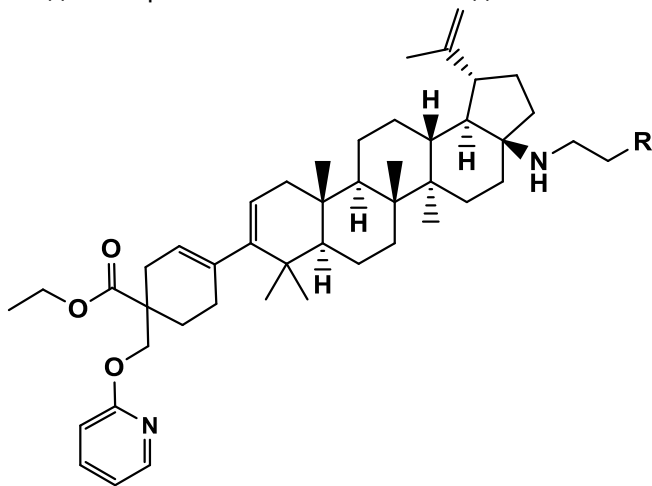


25 Стадія 1. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



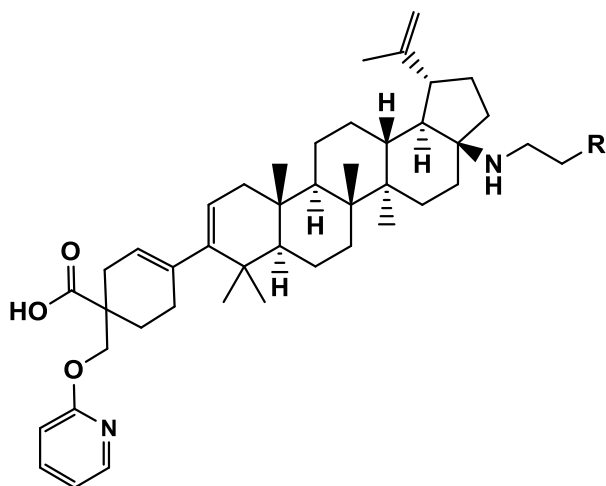
Суміш з (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл трифлуорметансульфонату (1 екв.), етил 1-((піридин-2-ілокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату (1екв.), Na₂CO₃ (3 екв.) та Pd(Ph₃P)₄ (0,06 екв.) в 1,4-діоксані та H₂O (4 : 1), прокачували азотом, герметично закривали та нагрівали при 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-55 % етилацетат / гексани, отримуючи бажаний продукт (з 57 % вихід) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,13 (дд, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 1H), 6,86 (ддд, J=7,2, 5,1, 0,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=2,3, 1,3 Гц, 1H), 4,48 - 4,37 (м, 2H), 4,18 - 4,11 (м, 2H), 2,70 - 2,62 (м, 1H), 2,54 (тд, J=10,9, 5,3 Гц, 1H), 2,29 - 0,84 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,97 - 0,91 (м, 6H), 0,86 (с, 3H). РХ-МС m/z 669,60 (M+H)⁺, 2,82 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 2:Отримання C-17 аміної похідної.



До розчину етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату (1 екв.) та альдегіду (2 екв.) в ДХЕ додавали титану (IV) ізопропоксид (2 екв.). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Додавали натрію триацетоксидборгідрид (2 екв.), та суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Реакцію гасили насиченим водним Na₂CO₃. Отриману в результаті суспензію екстрагували дихлорметаном, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі.Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали етилацетатом / гексанами, отримуючи бажаний продукт.

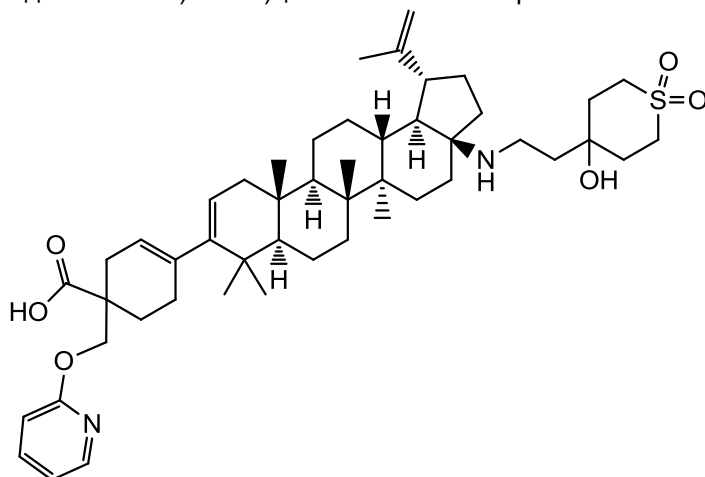
Стадія 3:Отримання карбонової кислоти.



Розчин естеру зі стадії 2 в 1,4-діоксані, MeOH та 1N NaOH (2 : 1 : 1) перемішували при 60 -70 °С. Реакційну суміш чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, отримуючи кінцевий продукт.

5 Приклад 33

Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

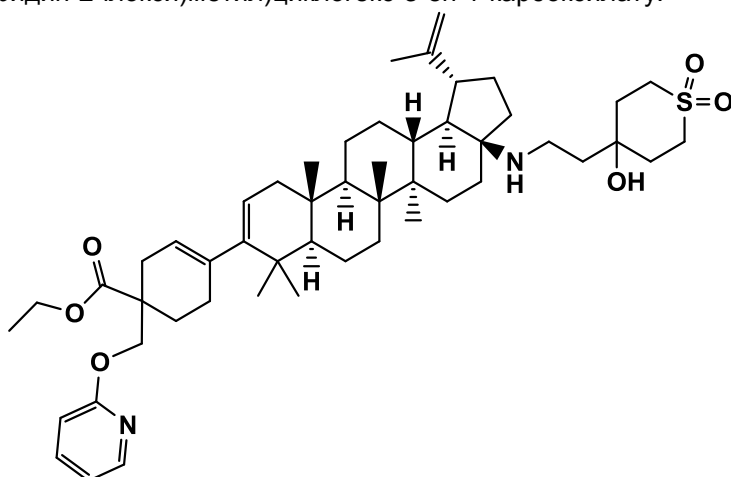


10

Стадія 1: Загальна процедура D стадія 1.

Стадія 2. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

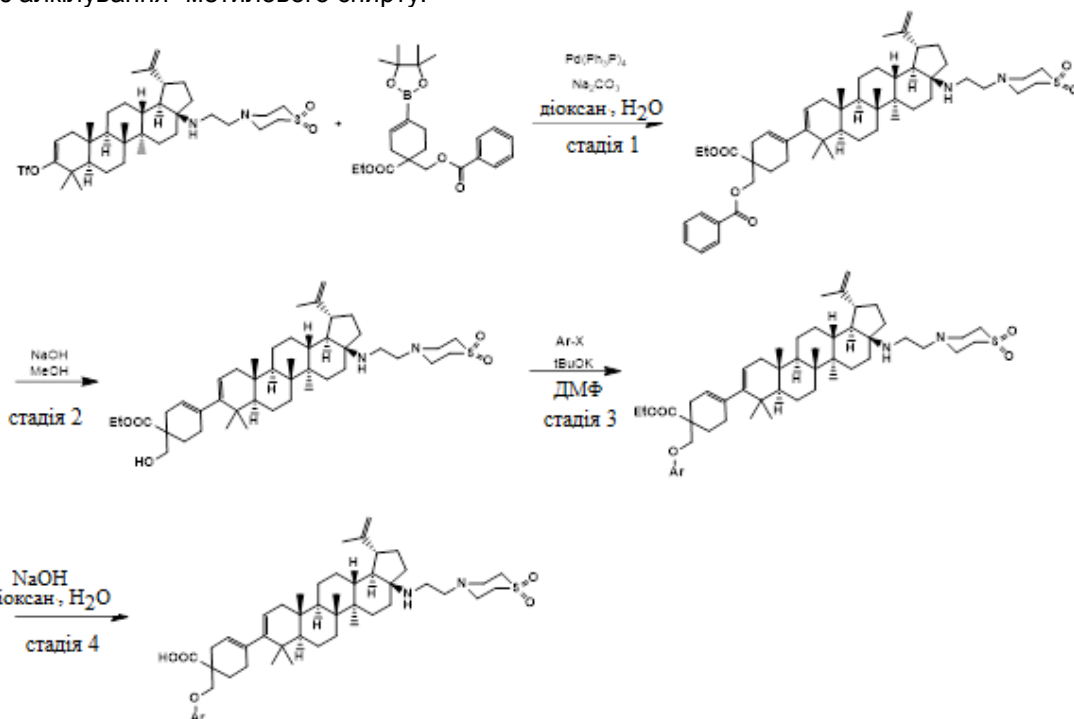
15



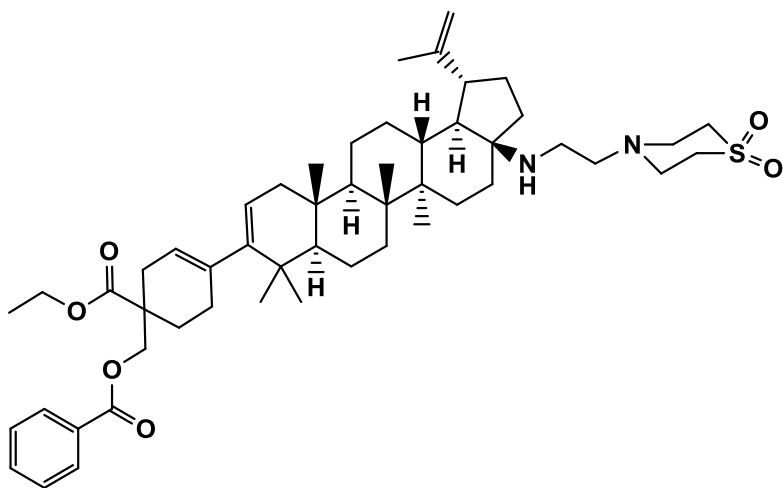
Названу сполуку отримували з 78 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі D стадії 2, використовуючи 2-(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)ацетальдегід, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,12 (дд, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 7,57 - 7,52 (м, 1H), 6,85 (ддд, J=7,0, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,48 - 4,36 (м, 2H), 4,18 - 4,08 (м, 4H), 3,57 - 3,43 (м, 2H), 2,91 - 2,61 (м, 5H), 2,50 (тд, J=10,7, 5,5 Гц, 1H), 2,24 - 0,88 (31H), 1,68 (с, 3H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,95 - 0,90 (м, 6H), 0,85 (с, 3H). PX-МС m/z 845,60 (M+H)⁺, 3,59 хв. (Спосіб PX-МС 4).

Стадія 3. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 76 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі D стадії 3 при 60° С протягом 12 год., використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,29 (ш с, 1H), 7,96 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,17 (ш с, 1H), 7,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,53 - 4,39 (м, 2H), 3,58 - 3,35 (м, 2H), 3,21 (ш с, 2H), 2,97 - 2,84 (м, 2H), 2,76 - 2,62 (м, 2H), 2,58 - 2,44 (м, 1H), 2,34 - 1,04 (м, 32H), 1,68 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,95 - 0,91 (м, 6H), 0,87 (с, 3H). PX-МС m/z 817,55 (M+H)⁺, 5,51 хв. (Спосіб PX-МС 4).

Загальна процедура Е.Отримання -заміщених похідних циклогексенкарбонової кислоти через алкілування -метилового спирту.



Стадія 1. Отримання (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



Суміш

3

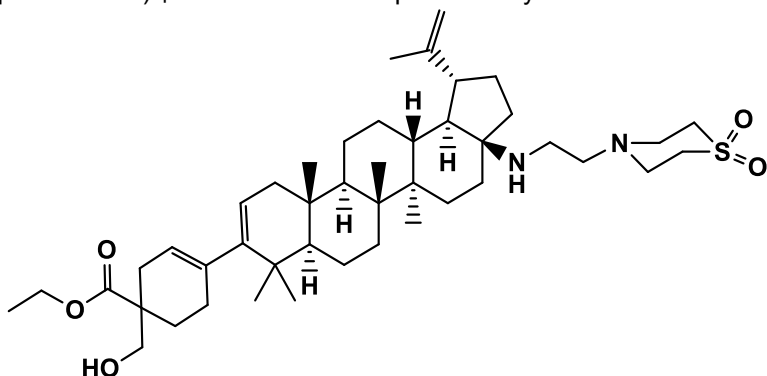
(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл

5 трифлуорметансульфонату (1 екв.), (1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метил бензоату (1,05 екв.), Na₂CO₃ · H₂O (3 екв.) та Pd(PPh₃)₄ (0,06 екв.) в 1,4-діоксані та H₂O (4 : 1) прокачували азотом, герметично закривали та нагрівали при 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок розподіляли між EtOAc та H₂O. Відокремлений водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані

10 органічні шари промивали насиченим сольовим розчином сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0 - 60 % етилацетат / гексани, отримуючи бажаний продукт у вигляді твердої речовини (67 % вихід). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ8,01 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 2H), 7,59 - 7,53 (м, 1H), 7,46 - 7,40 (м, 2H), 5,36 (ш с, 1H), 5,20 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,48 - 4,39 (м, 2H), 4,21 - 4,14 (м, 2H), 3,12 - 2,98 (м, 8H), 2,73 - 2,53 (м, 5H), 2,50 - 2,42 (м, 1H),

15 2,31 - 0,81 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,98 - 0,92 (м, 6H), 0,86 (с, 3H). PX-MC: m/e 857,50 (M+H)⁺, 2,91 хв. (Спосіб PX-MC 3).

Стадія 2: Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

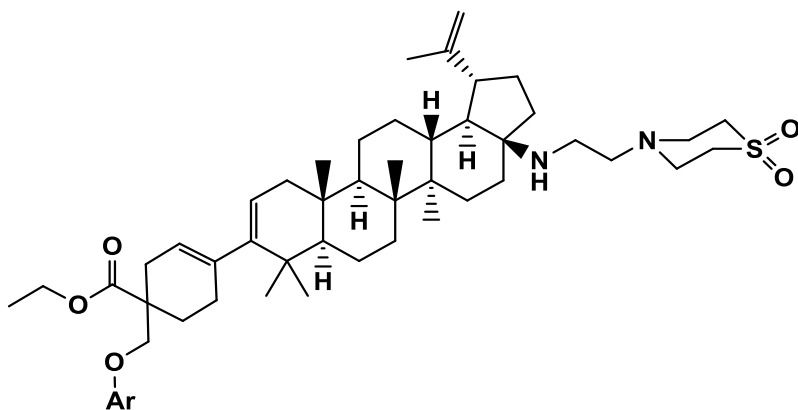


Суспензію

3

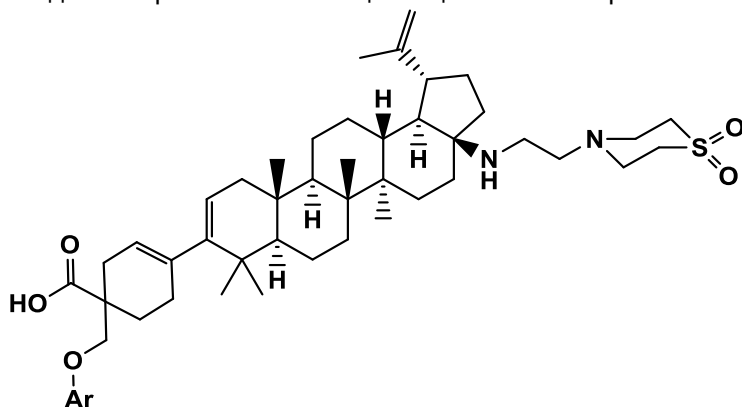
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (1 екв.) та 1N NaOH (1 екв.) в MeOH та ТГФ перемішували при к.т. протягом 1 дня. Суміш нейтралізували насиченим водним розчином лимонної кислоти, та розчинник видаляли в вакуумі. Залишок завантажували в EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі, отримуючи бажаний продукт (99% вихід) у вигляді твердої речовини без додаткової очистки. PX-MC m/z 753,70 (M+H)⁺, 2,85 хв. (Спосіб PX-MC 3).

Стадія 3. Отримання □-заміщеного циклогексенкарбоксильного естеру.



До розчину етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату (1 екв.) та Ar-X (2 екв.) в ДМФ додавали KOtBu (2 екв.). Отриману в результаті суміш нагрівали до к.т. та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtAOc, промивали водою, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

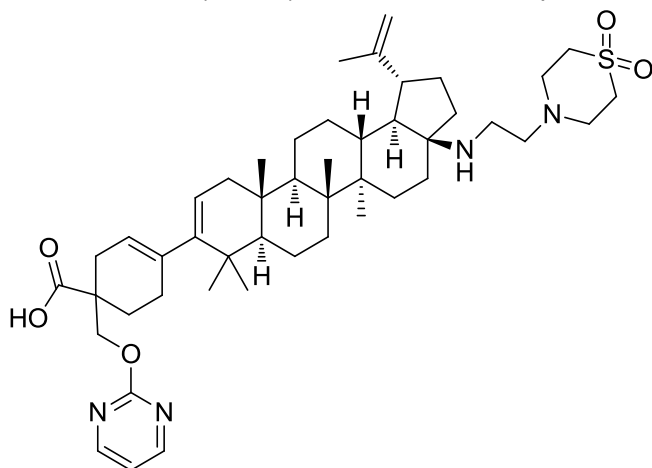
Стадія 4. Отримання □-заміщеної циклогексенкарбонової кислоти.



Розчин □-метилового етеру зі стадії 4 в 1,4-діоксані, MeOH та 1N NaOH (2 : 1 : 1) перемішували при 50 °C. Реакційну суміш чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, отримуючи кінцевий продукт.

Приклад 34

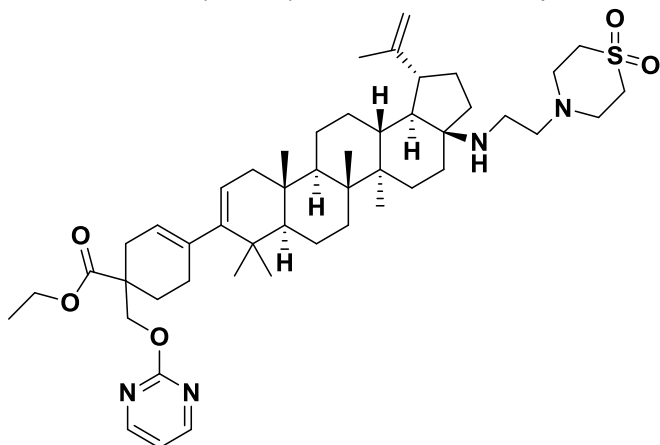
Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піримідин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1-2: Загальна процедура Е.

Стадія 3. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піримідин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

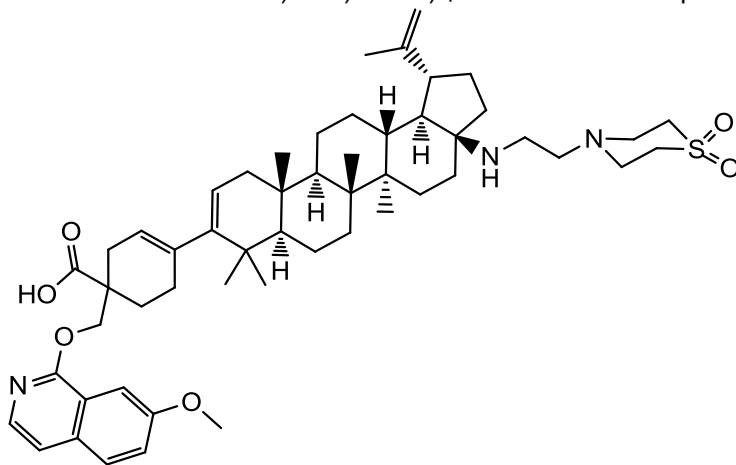


5 Названу сполуку отримували як сирий продукт, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі Е стадії 3, використовуючи 2-бромпіримідин, як реактант. РХ-МС m/z 831,60 (M+H)⁺, 2,76 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піримідин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 11 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі Е стадії 4, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піримідин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,62 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,10 (т, J=4,9 Гц, 1H), 5,39 (ш с, 1H), 5,21 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,64 - 4,54 (м, 2H), 3,39 (ш д, J=13,1 Гц, 1H), 3,27 - 3,03 (м, 9H), 3,03 - 2,89 (м, 2H), 2,80 - 2,70 (м, 1H), 2,33 - 2,06 (м, 4H), 2,06 - 2,02 (м, 6H), 2,02 - 1,85 (м, 4H), 1,81 - 1,67 (м, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,67 - 1,37 (м, 10H), 1,37 - 1,25 (м, 2H), 1,16 (с, 3H), 1,12 - 1,03 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 0,98 - 0,97 (м, 3H), 0,95 - 0,94 (м, 3H), 0,89 (с, 3H). PX-MC: m/e 803,50 (M+H)⁺, 2,80 хв. (Спосіб PX-MC 3).

Приклад 35

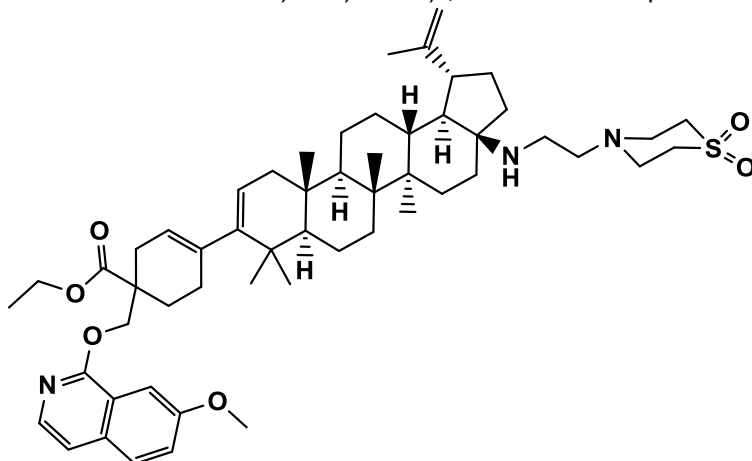
Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((7-метоксиізохінолін-1-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1-2: Загальна процедура Е.

30 Стадія 3. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-

((7-метоксиізохінолін-1-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



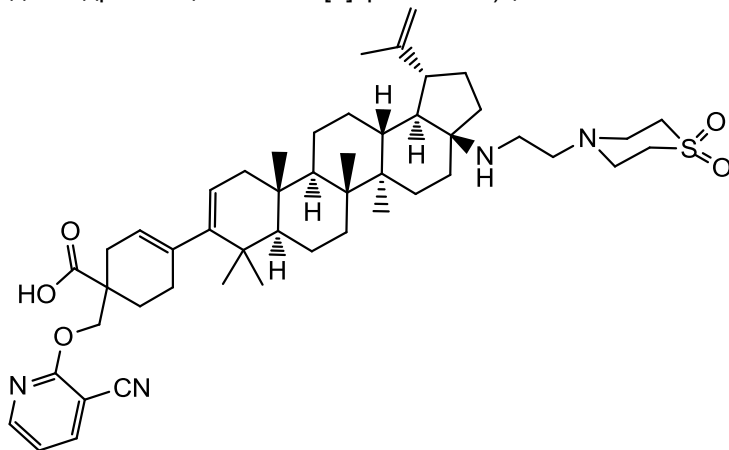
Названу сполуку отримували як сирий продукт, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі Е стадії 3, використовуючи 1-хлор-7-метоксиізохінолін, як реактант. РХ-МС: m/e 910.65 (M+H)⁺, 2.98 хв. (Спосіб РХ-МС 3).

Стадія 4: 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((7-метоксиізохінолін-1-іл)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 39 % виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі Е стадії 4, використовуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((7-метоксиізохінолін-1-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. PX-MC: m/e 882,60 (M+H)⁺, 2,83 хв. (Спосіб PX-MC 3).

Приклад 36

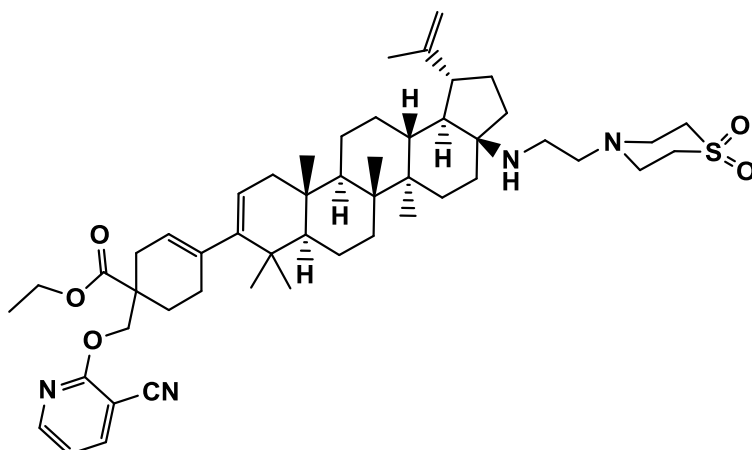
Отримання

Отримання 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1-2:Загальна процедура Е.

Стадія 3. Отримання етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
адекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату.

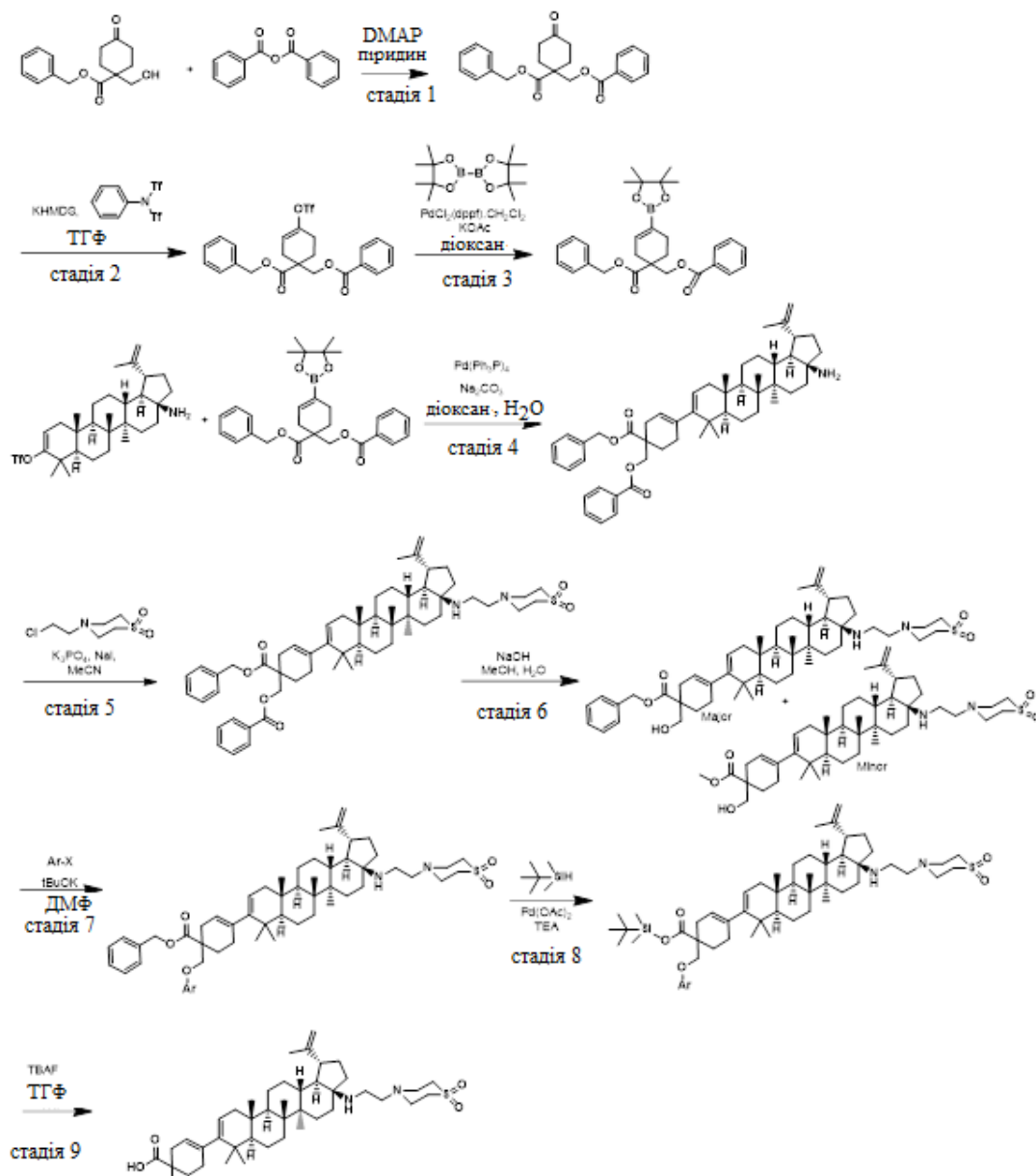


Названу сполуку отримували з 41 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі Е стадії 3, використовуючи 2-хлорнікотинонітрил, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,31 (дд, $J=5,0$, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=7,5$, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, $J=7,4$, 5,1 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,17 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,69 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,57 (ш с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,21 - 4,12 (м, 2H), 3,10 - 2,97 (м, 8H), 2,74 - 2,40 (м, 6H), 2,28 - 0,82 (м, 27H), 1,67 (с, 3H), 1,25 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,93 - 0,88 (м, 6H), 0,84 (с, 3H). РХ-МС: m/e 855,60 ($M+H$)⁺, 3,08 хв. (Спосіб РХ-МС 7).

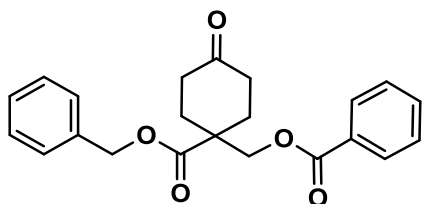
Стадія 4. 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 33 % виходом, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі Е стадії 3 при к.т., використовуючи етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат, як реактант. ^1H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,41 - 8,38 (м, 1H), 8,08 (дд, $J=7,5$, 1,8 Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=7,7$, 5,1 Гц, 1H), 5,39 (ш с, 1H), 5,23 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,63 (дд, $J=3,8$, 10,5 Гц, 1H), 4,58 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,30 - 3,17 (м, 8H), 3,17 - 3,07 (м, 3H), 2,99 - 2,89 (м, 1H), 2,80 (тд, $J=11,0$, 5,4 Гц, 1H), 2,72 - 2,64 (м, 1H), 2,40 - 2,23 (м, 1H), 2,23 - 2,15 (м, 2H), 2,15 - 2,01 (м, 7H), 1,99 - 1,90 (м, 1H), 1,90 - 1,76 (м, 3H), 1,78 (с, 3H), 1,76 - 1,64 (м, 2H), 1,63 - 1,41 (м, 9H), 1,41 - 1,29 (м, 1H), 1,24 - 1,18 (м, 1H), 1,20 (с, 3H), 1,18 - 1,10 (м, 1H), 1,13 (с, 3H), 1,025 - 1,015 (м, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,95 (с, 3H). РХ-МС: m/e 827,65 ($M+H$)⁺, 3,12 хв. (Спосіб РХ-МС 7).

Загальна процедура F. Отримання □-заміщених похідних циклогексенкарбонової кислоти через силілкарбоксилат.



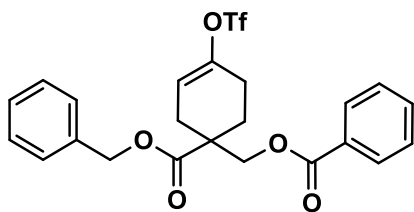
Стадія 1. Отримання 1-((бензилокси)карбоніл)-4-оксоциклогексил)метилбензоату.



До розчину бензил 1-(гідроксиметил)-4-оксоциклогексанкарбоксилату (4,3 г, 16,4 ммоль) в
 5 піридині (20 мл) додавали бензойний ангідрид (4,45 г, 19,7 ммоль) з наступним додаванням
 DMAP (2,00 г, 16,4 ммоль). Отриманий в результаті розчин перемішували при 55 °С протягом 2
 годин. Реакційну суміш розбавляли 50 мл етилацетату та промивали сумішшю 0,5 N HCl до
 pH=4. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили,
 10 використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-50 % етилацетат / гексани,
 отримуючи бажаний продукт у вигляді олії (3,3 г, 49 %).

¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,92 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,65 - 7,54 (м, 1H), 7,44 - 7,37 (м,
 2H), 7,35 - 7,27 (м, 5H), 5,25 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 2,63 - 2,35 (м, 6H), 1,86 (тд, J=12,4, 5,0 Гц, 2H).

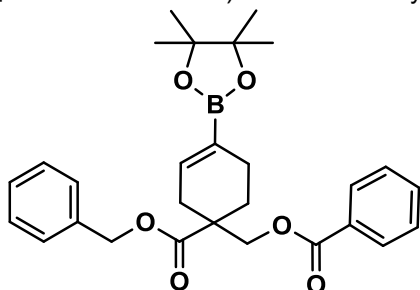
Стадія 2. Отримання 1-((бензилокси)карбоніл)-4-(((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



До розчину (1-((бензилокси)карбоніл)-4-оксоциклогексил)метилбензоату (4,2 г, 11,5 ммоль) та 1,1,1-трифлуор-N-феніл-N-((трифлуорметил)сульфоніл)-метансульфонамід (4,5 г, 12,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С додавали KHMDS (1 М в ТГФ) (14,9 мл, 14,9 ммоль).

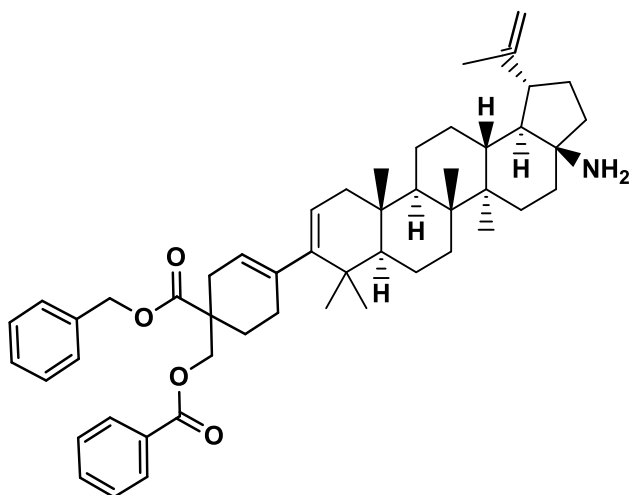
5 Отриманий в результаті жовтий розчин перемішували при -78 °С протягом 2 год. Реакцію гасили насиченим водним NH₄Cl. Суміш екстрагували EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-15 % етилацетат / гексани, отримуючи бажаний трифлат у вигляді олії (3,6 г, 63 %). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,92 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,62 - 7,55 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,35 - 7,27 (м, 5H), 5,80 (ш с, 1H), 5,26 - 5,14 (м, 2H), 4,50 - 4,41 (м, 2H), 2,90 (дд, J=17,9, 2,4 Гц, 1H), 2,57 - 2,28 (м, 4H), 2,02 - 1,91 (м, 1H).

10 Стадія 3. Отримання (1-((бензилокси)карбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



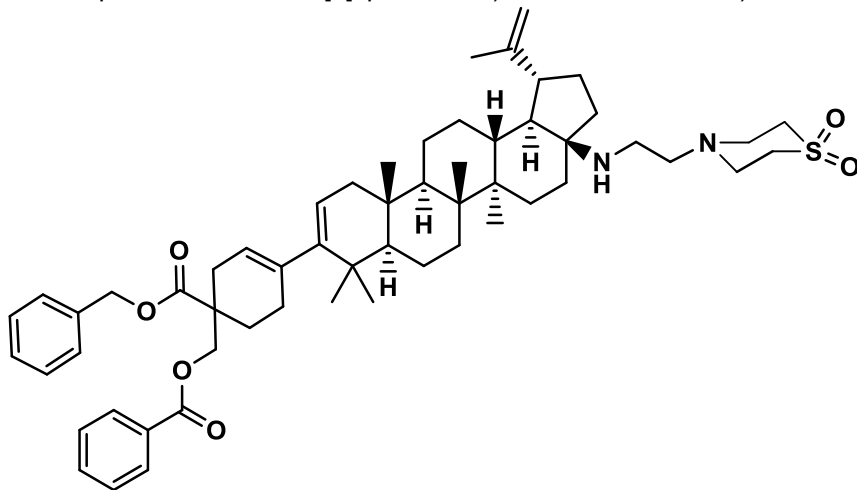
15 Суміш з (1-((бензилокси)карбоніл)-4-((трифлуорметил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (3,32 г, 6,66 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (1,71 г, 6,73 ммоль), KOAc (1,64 г, 16,7 ммоль) та адукту PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,16 г, 0,2 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) прокачували азотом, герметично закривали та нагрівали при 70 °С протягом 20 год. Суміш розбавляли водою (150 мл) та екстрагували EtOAc (3 x 125 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-20 % етилацетат / гексани, отримуючи бажаний боронат у вигляді олії (2,2 г, 69 %). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,90 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,58 - 7,51 (м, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 2H), 7,32 - 7,22 (м, 5H), 6,54 (ш с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,48 - 4,36 (м, 2H), 2,75 (д, J=17,6 Гц, 1H), 2,32 - 2,19 (м, 3H), 2,07 - 2,00 (м, 1H), 1,92 - 1,86 (м, 1H), 1,27 (с, 12H). PX-МС: m/e 499,20 (M+Na)⁺, 3,10 хв. (Спосіб PX-МС 7).

30 Стадія 4. Отримання (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-1-(бута-2,3-дієн-2-іл)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((бензилокси)карбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



Суміш з (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-
 (проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-
 цикlopenta[а]хризен-9-іл трифлуорметансульфонату (2,4 г, 4,3 ммоль), (1-
 5 ((бензилокси)карбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-
 іл)метил бензоату (2,05 г, 4,3 ммоль), Na₂CO₃ H₂O (1,60 г, 12,9 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (0,3 г, 0,26
 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) та H₂O (25 мл) прокачували азотом, герметично закривали та
 нагрівали при 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим
 10 сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили,
 використовуючи силікагелеву колонку, яку елюювали сумішшю 0-55 % етилацетат / гексани,
 отримуючи бажаний С-3 -заміщений циклогексенкарбоксильний естер (1,8 г, 55 %). ¹H ЯМР
 (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,91 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,58 - 7,51 (м, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 7,33 -
 7,28 (м, 2H), 7,26 - 7,22 (м, 3H), 5,34 (ш с, 1H), 5,21 - 5,11 (м, 3H), 4,73 (с, 1H), 4,60 (ш с, 1H), 4,51
 - 4,39 (м, 2H), 2,71 (д, J=17,3 Гц, 1H), 2,54 (тд, J=10,9, 5,1 Гц, 1H), 2,25 - 0,92 (м, 27H), 1,69 (с,
 15 3H), 1,13 - 0,85 (м, 15H). РХ-МС: m/e 758,70 (M+H)⁺, 3,24 хв. (Спосіб РХ-МС 7).

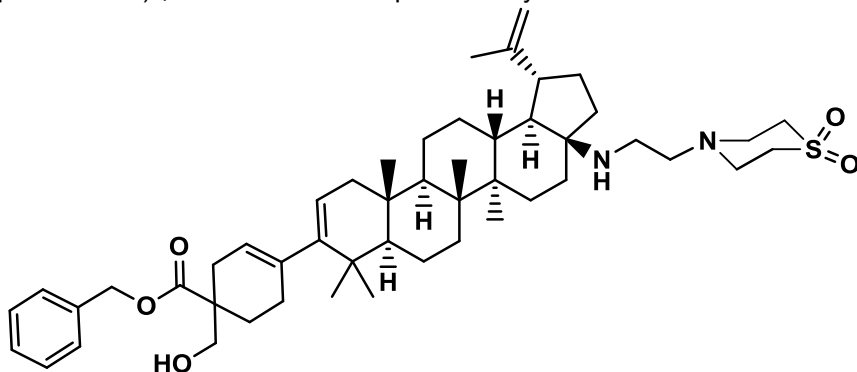
Стадія 5. Отримання (1-((бензилокси)карбоніл)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



20 Суспензію з (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-
 пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-
 1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((бензилокси)карбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (1,6 г,
 2,11 ммоль), 4-(2-хлоретил)тіоморфолін 1,1-діоксиду гідрохлорид (1,5 г, 6,33 ммоль), натрію
 25 йодид (0,35 г, 2,32 ммоль) та K₃PO₄ (2,24 г, 10,55 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) прокачували N₂,
 герметично закривали та нагрівали при 100 °С протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли
 EtOAc (100 мл), промивали водою (100 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі.
 Сирий продукт чистили на силікагелевій колонці, яку елюювали 25-60% EtOAc/гексан,
 отримуючи бажаний продукт (1,3 г, 67 % вихід). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,92 (д,
 30 J=7,8 Гц, 2H), 7,58 - 7,51 (м, 1H), 7,43 - 7,36 (м, 2H), 7,31 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,25 (д, J=4,4 Гц, 3H),

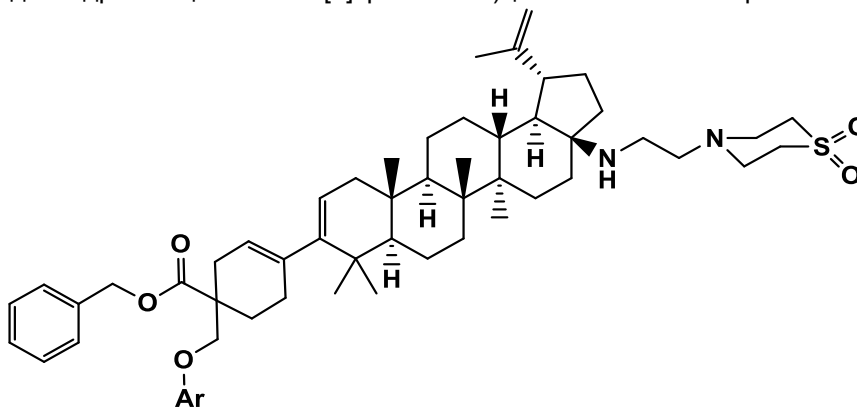
5,35 (ш с, 1H), 5,22 - 5,12 (м, 3H), 4,71 (с, 1H), 4,60 (ш с, 1H), 4,45 (кв, J=10,7 Гц, 2H), 3,15 - 2,99 (м, 8H), 2,78 - 2,42 (м, 6H), 2,23 - 0,81 (м, 27H), 1,69 (с, 3H), 1,07 - 0,79 (м, 15H). PX-МС: m/e 919,60 (M+H)⁺, 3,27 хв. (Спосіб PX-МС 7).

Стадія 6. Отримання бензил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



До розчину (1-((бензилокси)карбоніл)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (1,0 г, 1,09 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали 1N NaOH (1,09 мл, 1,09 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 12 год., нейтралізували насиченим водним розчином лимонної кислоти, та розчинник видаляли в вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі, отримуючи бажаний продукт (з 56% виходом зі слідовою кількістю метилового естеру з продуктом) без додаткової очистки. PX-МС: m/e 815 (M+H)⁺, 4,803 хв. (Спосіб PX-МС 7). Для метилового естеру: PX-МС: m/e 739,55 (M+H)⁺, 4,615 хв. (Спосіб PX-МС 7).

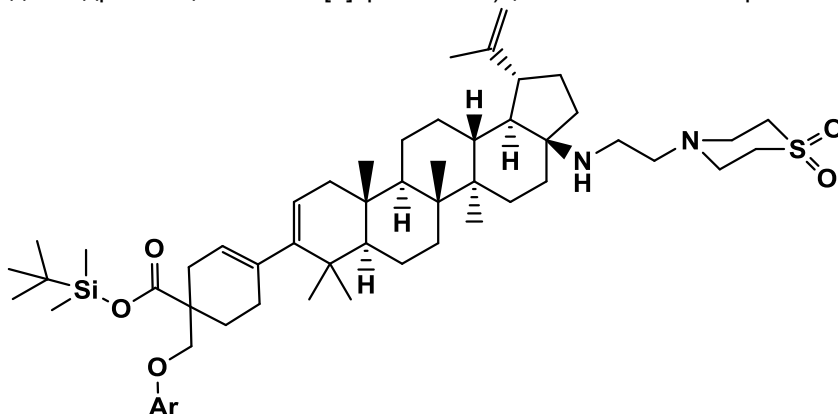
Стадія 7. Отримання бензил 1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



До розчину бензил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату (1 екв.) в ДМФ при -78 °C додавали KOtBu (2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 20 хвилин перед додаванням Ar-X (2 екв.). Потім реакцію нагрівали до к.т. та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою, сушили над Na₂SO₄, та концентрували в вакуумі отримуючи сирій продукт, який або використовували на наступній стадії без додаткової очистки, або чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію з етилацетатом/гексанами, як елюєнтами.

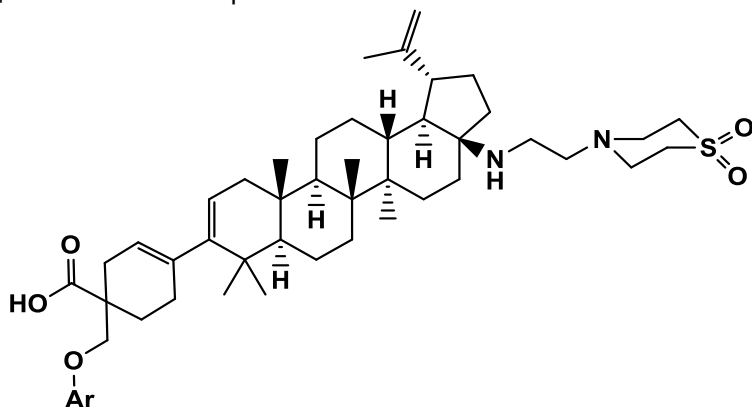
Стадія 8. Отримання трет-бутилдиметилсиліл 1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



До розчину сирого продукту (1 екв.) із загальної процедури F, стадії 7 в ДХЕ (3 мл) додавали TEA (1,6 екв.), трет-бутилдиметилсилан (2,0 екв.), та паладію ацетат (0,25 екв.). Суміш прокачували N₂ протягом 5 хвилин та потім нагрівали при 60 °C протягом 2-6 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через шар целіту та силікагелю та промивали 50 % EtOAc в гексанах, потім дихлорметаном. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та отриманий сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

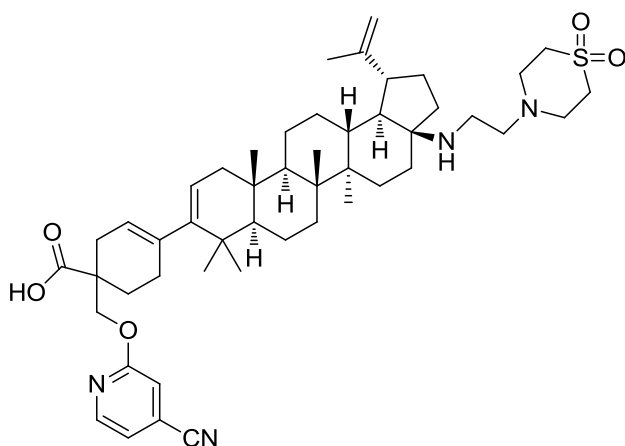
Стадія 9. Отримання 1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



До розчину сирого продукту (1 екв.) із загальної процедури F, стадії 8 в ТГФ (3 мл) додавали розчин TBAF (1,6 екв.) в ТГФ. Отриману в результаті суміш перемішували протягом 2 годин. Розчин чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою. Фракції, які містять бажаний продукт, збирали та сушили, отримуючи бажану 1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту.

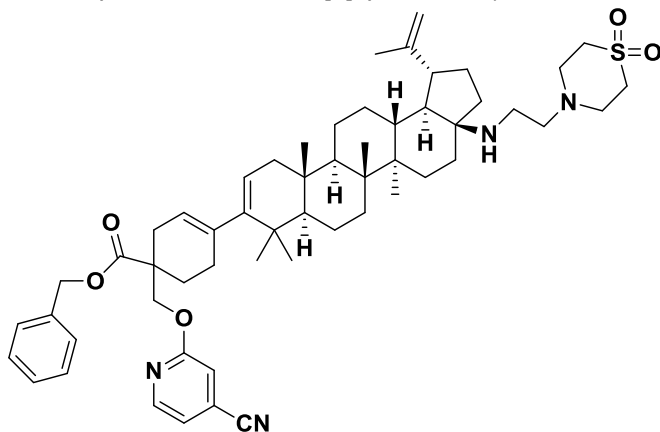
Приклад 37

Отримання 1-(((4-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1-6: Загальна процедура F стадії 1-6

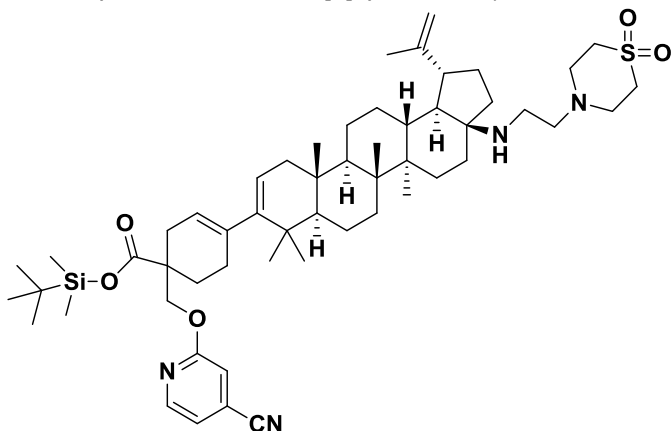
Стадія 7. Отримання бензил 1-(((4-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували з 22% виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі F, стадії 7, використовуючи 2-флуорізонікотинітрил, як реагент.

PX-MC m/z M+1=917,65, 4,765 хв. (Спосіб PX-MC 7).

Стадія 8. Отримання трет-бутилдиметилсиліл 1-(((4-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі F, стадії 8, використовуючи бензил 1-(((4-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС m/z $M+1=941,75$, 3,467 хв. (Спосіб РХ-МС 7).

Стадія 9.

1-(((4-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-

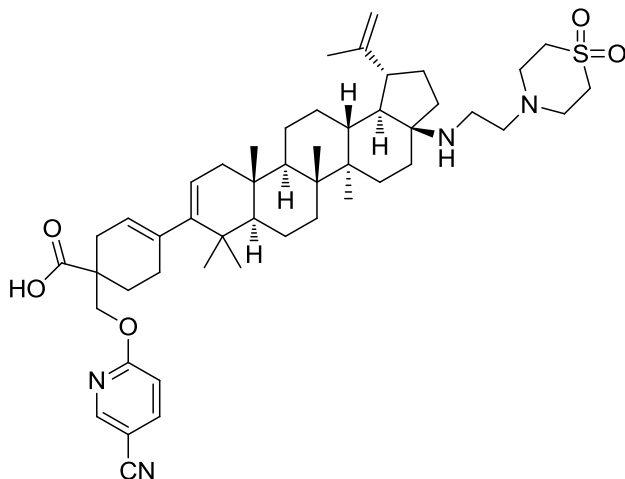
5 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з 10,7% виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі F, стадії 9, використовуючи трет-бутилдиметилсиліл 1-(((4-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
10 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС: m/e 827,60 ($M+H$)⁺, 3,00 хв. (Спосіб РХ-МС 7). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,31 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=5,1, 1,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,36 (ш с, 1H), 5,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,52 (дд, J=4,3, 10,3 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=1,8, 10,3 Гц, 1H), 3,28 – 3,15 (м, 8H), 3,14 – 3,06 (м, 4H), 2,98 – 2,87 (м, 1H), 2,76 (тд, J=11,1, 5,4 Гц, 1H), 2,45 – 2,58 (м, 1H), 2,35 – 2,21 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,21 – 1,98 (м, 8H), 1,92 – 1,73 (м, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,73 – 1,41 (м, 11H), 1,40 – 1,28 (м, 2H), 1,27 – 1,08 (м, 2H), 1,18 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,00 – 0,99 (м, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,93 (с, 3H).

Приклад 38

Отримання

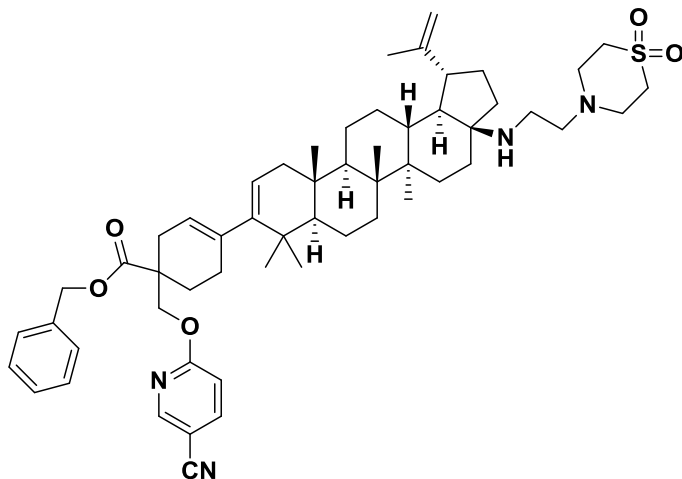
1-(((5-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-

20 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Стадія 1-6: Загальна процедура F стадії 1-6

25 Стадія 7. Отримання бензил 1-(((5-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

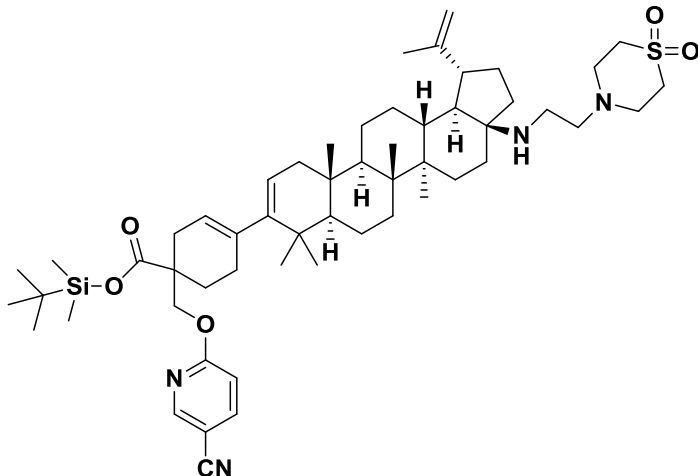


30 Названу сполуку отримували з 35,5% виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі F, стадії 7, використовуючи 6-флуорнікотинітрил, як

реактант.

PX-MC m/z M+1=917,65, 3,136 хв. (Спосіб PX-MC 7).

Стадія 8: Отримання трет-бутилдиметилсиліл 1-(((5-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 5 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



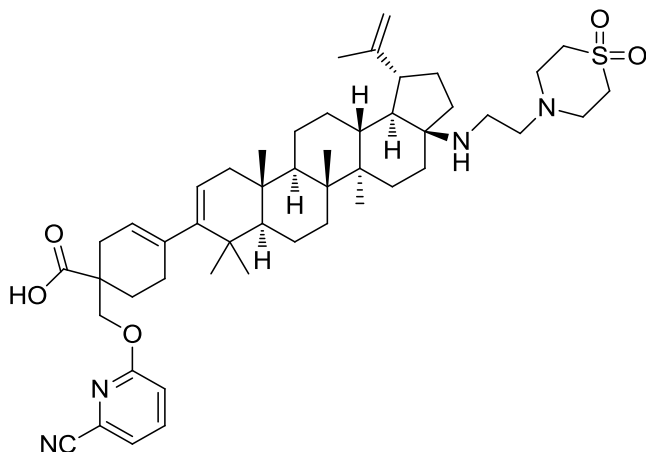
Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в
 загальній процедурі F, стадії 8, використовуючи бензил 1-(((5-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 10 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. PX-MC
 m/z M+1=941,70, 3,311 хв. (Спосіб PX-MC 7).

Стадія 9.

1-(((5-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 15 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з
 10,5 виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі F,
 стадії 9, використовуючи трет-бутилдиметилсиліл 1-(((5-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 20 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. PX-MC:
 m/e 827,55 (M+H)⁺, 3,049 хв. (Спосіб PX-MC 7). ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,52 (д, J=2,3
 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,21 (д, J=4,5 Гц, 1H),
 25 4,84 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,56 (дд, J=2,8, 10,5 Гц, 1H), 4,49 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,28 - 3,15 (м, 8H),
 3,14 - 3,06 (м, 3H), 2,93 (дт, J=14,2, 5,2 Гц, 1H), 2,81 - 2,71 (м, 1H), 2,67 - 2,57 (м, 1H), 2,35 - 2,21
 (м, 1H), 2,21 - 1,97 (м, 10H), 1,92 - 1,72 (м, 5H), 1,77 (с, 3H), 1,72 - 1,39 (м, 11H), 1,39 - 1,20 (м,
 1H), 1,20 - 1,07 (м, 1H), 1,18 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,02 - 0,98 (м, 1H), 0,96 (с, 3H), 0,93 (с, 3H).

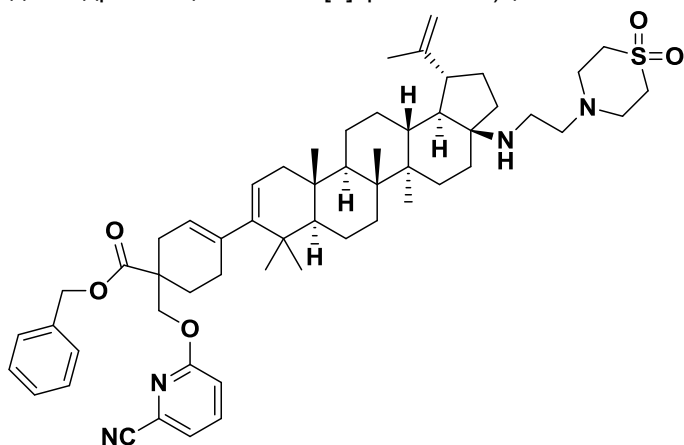
Приклад 39

30 Отримання 1-(((6-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



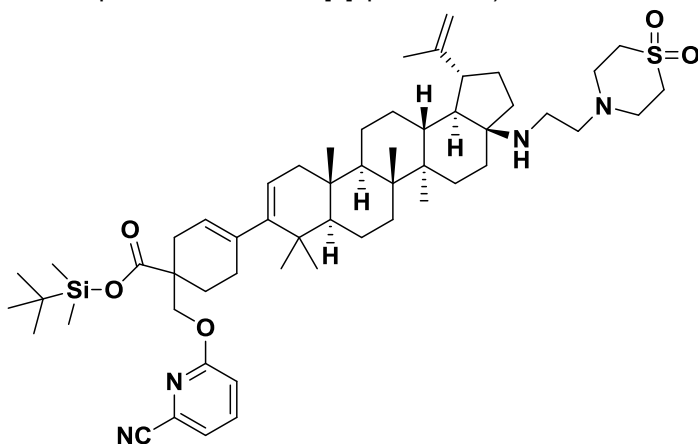
Стадія 1-6: Загальна процедура F стадії 1-6

- 5 Стадія 7. Отримання бензил 1-(((6-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



- 10 Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі F, стадії 7, використовуючи 6-хлорпіколінонітрил, як реагент. PX-MC m/z M+1=917,65, 3,083 хв. (Спосіб PX-MC 7).

Стадія 8. Отримання трет-бутилдиметилсиліл 1-(((6-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



- 15 Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі F, стадії 8, використовуючи бензил 1-(((6-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС m/z M+1=941,70, 3,516 хв. (Спосіб РХ-МС 7).

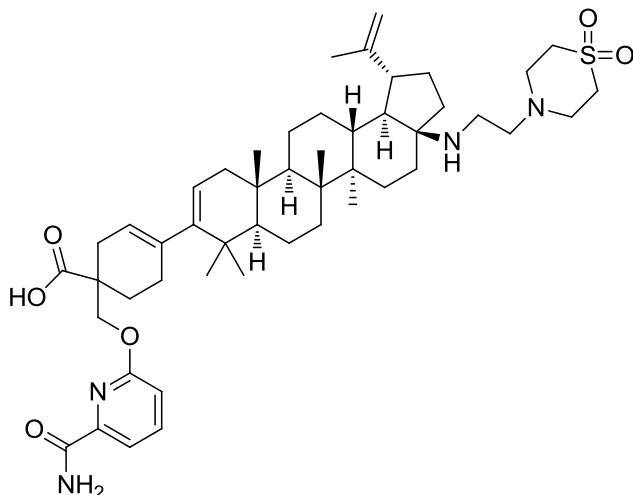
Стадія 9.

1-(((6-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з
 17,6 виходом у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі F,
 стадії 9, використовуючи трет-бутилдиметилсиліл 1-(((6-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС:
 m/e 827,55 (M+H)⁺, 3,003 хв. (Спосіб РХ-МС 7). ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,84 (дд, J=8,5,
 7,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,24 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,86
 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,59 - 4,53 (м, 1H), 4,48 - 4,43 (м, 1H), 3,30 - 3,17 (м, 8H), 3,09 - 3,17 (м, 3H),
 2,98 - 2,89 (м, 1H), 2,78 (тд, J=10,9, 5,5 Гц, 1H), 2,65 (ш д, J=15,8 Гц, 1H), 2,37 - 2,00 (м, 9H), 1,94
 - 1,74 (м, 5H), 1,79 (с, 3H), 1,74 - 1,44 (м, 11H), 1,44 - 1,29 (м, 2H), 1,26 - 1,10 (м, 2H), 1,20 (с, 3H),
 1,13 (с, 3H), 1,03 - 1,02 (м, 3H), 1,00 - 0,99 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).

Приклад 40

Отримання

1-(((6-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

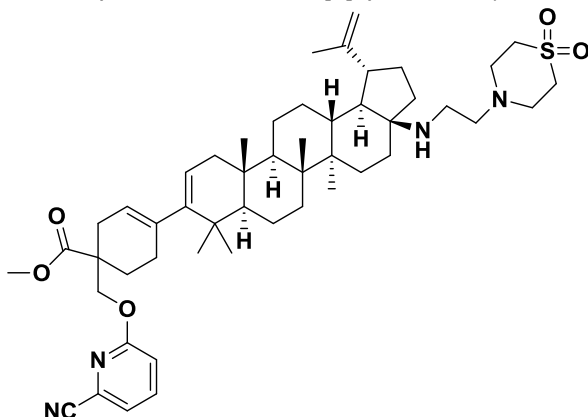


Стадія 1.

Отримання

метил

1-(((6-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

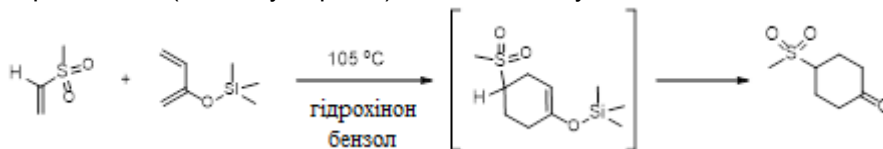


Названу сполуку отримували у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в
 загальній процедурі F, стадії 7, використовуючи 6-хлорпіколінонітрил та метил 4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-
 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат замість бензил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату, як реактантів. РХ-МС m/z M+1=841,60, 3,164 хв. (Спосіб РХ-МС 7).

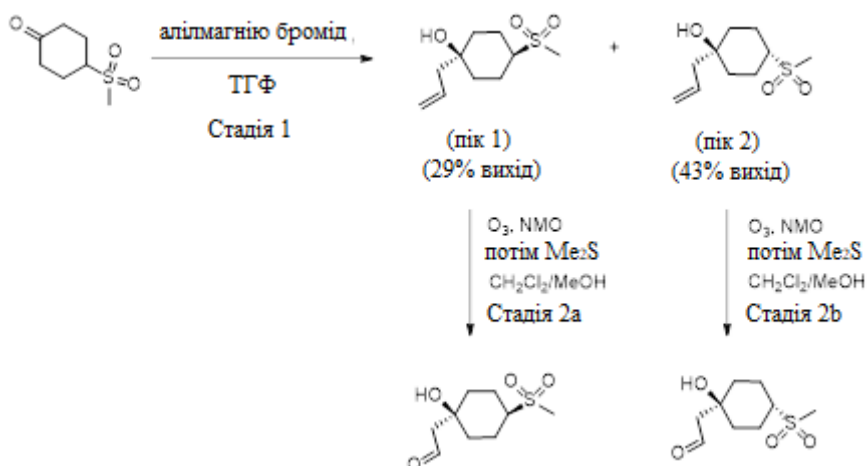
Стадія 2. 1-(((6-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту отримували з виходом 19,9% у вигляді твердої речовини, слідуючи процедурі, описаній в загальній процедурі Е, стадія 4, використовуючи метил 1-(((6-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1Н-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат, як реактант. РХ-МС: m/e 845,60 (M+H)⁺, 2,931 хв. (Спосіб РХ-МС 7). ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,84 (дд, J=8,3, 7,3 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=7,3, 0,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,39 (ш с, 1H), 5,23 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,61 - 4,56 (м, 1H), 4,55 - 4,50 (м, 1H), 3,25 (д, J=8,8 Гц, 5H), 3,20 (ш с, 2H), 3,17 - 3,09 (м, 3H), 2,97 - 2,87 (м, 1H), 2,77 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,68 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,41 - 1,99 (м, 9H), 1,94 - 1,68 (м, 6H), 1,79 (с, 3H), 1,68 - 1,44 (м, 9H), 1,43 - 1,30 (м, 3H), 1,29 - 1,11 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

Отримання 4-(метилсульфоніл)циклогексанону.



До розчину (метилсульфоніл)етена (10,0 г, 94 ммоль) в бензолі (50 мл) додавали (бута-1,3-дієн-2-ілокси)триметилсилан (14,07 г, 99 ммоль) та гідрохінон (20 мг, 0,182 ммоль). Суміш дегазували декілька разів при -78 °С перед нагріванням. Вміст герметично закривали та нагрівали при 105 °С протягом 48 годин. Реакцію аналізували за ЯМР в CDCl₃, який показав приблизно 10% вінілсульфонільного залишку. Додавали додатковий (бута-1,3-дієн-2-ілокси)триметилсилан (4 мл) та знову нагрівали протягом додаткових 48 годин. Повторний ЯМР аналіз через 72 години показав додаткове зменшення кількості вінілсульфону (~3%). Зразок з ЯМР-пробірки об'єднували з реакційною сумішшю та випаровували до густої смоли в вакуумі при кімнатній температурі (~19 °С). Суміш знову розбавляли ацетоном (250 мл), що в результаті призводило до утворення прозорого розчину. Суміш охолоджували на крижаній бані до холодного стану. Додавали 4 мл 0,25 N HCl (попередньо охолодженої на тій самій бані), що в результаті призводило до утворення каламутної суміші, яка ставала прозорою після 15 хвилин перемішування при 0 °С, та потім поверталася в каламутний стан через наступних 10 хвилин, вона залишалася каламутною протягом періоду перемішування, що залишився. Аліквоту 50 мкл видаляли, її сушили в плівці миттєвим випаровуванням, та аналізували застосовуючи ЯМР в CDCl₃. ЯМР показав ~7% вінілсульфону по відношенню до бажаного продукту. Ацетоновий розчин фільтрували через невеликий шар силікагелю типу-Н після загального часу реакції приблизно одна година, та потім промивали ще ацетоном. Фільтрат концентрували на роторному випарнику при температурі бані 19 °С. Сирий продукт ділили на дві частини, 7,75 г кожна, для очистки. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (30% етилацетат → 100% етилацетат в гексанах; дві колонки по 330 г), отримуючи 4-(метилсульфоніл)циклогексанон (16,7 г, 100% вихід) у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 3,29 (тт, J=11,0, 3,9 Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,73 - 2,62 (м, 2H), 2,58 - 2,37 (м, 4H), 2,15 (кв д, J=11,9, 4,5 Гц, 2H).

Отримання 2-(цис-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегіду та 2-(транс-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегіду.



Стадія 1. Отримання (цис)-1-аліл-4-(метилсульфоніл)циклогексанолу та (транс)-1-аліл-4-(метилсульфоніл)циклогексанолу.



До розчину 4-(метилсульфоніл)циклогексанону (1,03 г, 5,84 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С додавали через канюлю алілмагнію бромід (7,60 мл, 7,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Реакцію гасили додаванням насиченого розчину NH_4Cl (25 мл). Суміш переносили в ділільну лійку, та водний шар екстрагували етилацетатом (5 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (70% етилацетат з 1% метанолу/30% гексанів \rightarrow 100% етилацетату з 1% метанолу; 40г колонка), отримуючи (цис)-1-аліл-4-(метилсульфоніл)циклогексанол (374 мг, 1,713 ммоль, 29% вихід) у вигляді білої твердої речовини та (транс)-1-аліл-4-(метилсульфоніл)циклогексанол (551 мг, 2,52 ммоль, 43% вихід) у вигляді безбарвної олії.

(цис)-1-аліл-4-(метилсульфоніл)циклогексанол:

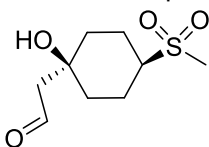
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 5,96 - 5,79 (м, 1H), 5,26 - 5,21 (м, 1H), 5,18 (ддт, $J=17,1, 2,1, 1,2$ Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,80 (тт, $J=12,5, 3,6$ Гц, 1H), 2,25 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,15 - 2,07 (м, 2H), 1,97 (кв д, $J=13,0, 3,8$ Гц, 2H), 1,88 - 1,81 (м, 2H), 1,52 - 1,42 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3) δ 132,50, 120,02, 69,06, 62,26, 47,86, 36,85, 35,67, 21,13.

Структура (цис)-1-аліл-4-(метилсульфоніл)циклогексанолу підтверджували рентгенівською кристалографією.

(транс)-1-аліл-4-(метилсульфоніл)циклогексанол:

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 5,88 (ддт, $J=17,2, 10,1, 7,4$ Гц, 1H), 5,28 - 5,16 (м, 2H), 2,98 - 2,91 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,35 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,23 - 2,14 (м, 2H), 2,02 - 1,93 (м, 2H), 1,90 - 1,78 (м, 2H), 1,57 - 1,46 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3) δ 132,62, 120,19, 69,20, 62,41, 48,00, 36,98, 35,83, 21,29.

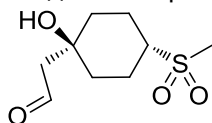
Стадія 2a. Отримання 2-((цис)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегіду.



(транс)-1-Аліл-4-(метилсульфоніл)циклогексанол (3,4 г, 15,57 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (160 мл) та MeOH (32,0 мл) в 500 мл круглодонній колбі. Додавали N-метилморфолін-N-оксид (NMO) (2,189 г, 18,69 ммоль), та суміш охолоджували до -78 °С [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 – 3201]. Озон барботували через реакційну суміш доки розчин не став насиченим озоном (переходив у блакитний колір) та декілька хвилин після цього (загальний час 25 хв.). Азот потім барботували через реакційну суміш доки блакитний колір не зникне. Потім додавали диметилсульфід (11,52 мл, 156 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 16 год. Суміш концентрували в вакуумі. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (50% етилацетат з 1% метанолу/50% гексанів \rightarrow 95% етилацетат з 1% метанолу/5% гексанів; 330 г колонка), отримуючи 2-((1s,4s)-1-

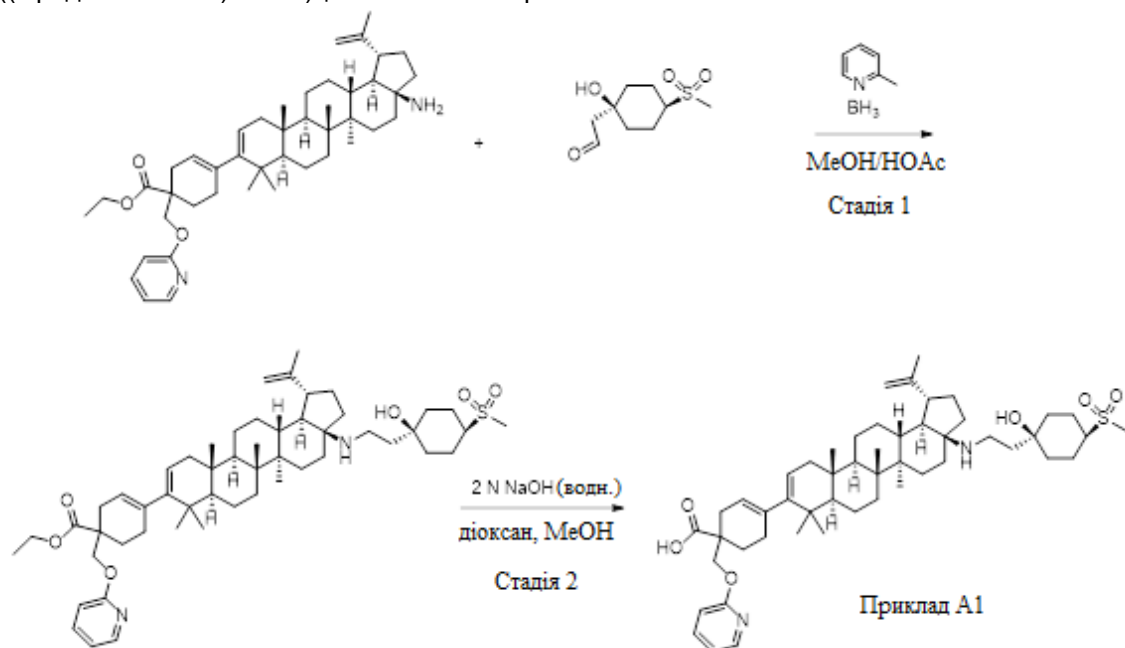
гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегід (3,31 г, 15,03 ммоль, 96% вихід) у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,87 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,82 - 2,76 (м, 1H), 2,67 (д, $J=1,3$ Гц, 2H), 2,13 - 1,98 (м, 6H), 1,50 - 1,38 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (101МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 202,5, 68,9, 61,9, 54,9, 36,8, 35,9, 20,8.

5 Стадія 2b. Отримання 2-((транс)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегіду.

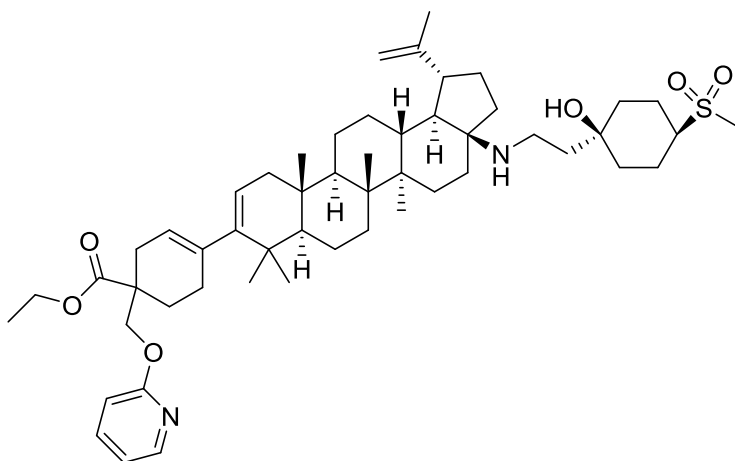


(1r,4r)-1-Аліл-4-(метилсульфоніл)циклогексанол (2 г, 9,16 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (80 мл) та MeOH (16,00 мл) в 500 мл круглодонній колбі. Додавали N-метилморфолін-N-оксид (NMO) (1,288 г, 10,99 ммоль) та суміш охолоджували до -78°C [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 – 3201]. Озон (надлишок) барботували через реакційну суміш доки розчин не став насиченим озоном (переходив у блакитний колір) та декілька хвилин після цього (загальний час 25 хв.). Азот потім барботували через реакційну суміш доки блакитний колір не зникне. Потім додавали диметилсульфід (6,78 мл, 92 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 16 год. Суміш концентрували в вакуумі. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (70% етилацетат з 5% метанолу/30% гексанів \rightarrow 100% етилацетат з 5% метанолу; 220 г колонка) отримуючи 2-((1r,4r)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегід (1,58 г, 7,17 ммоль, 78% вихід) у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,82 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 2,99 - 2,88 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,67 (д, $J=1,8$ Гц, 2H), 2,20 - 2,10 (м, 2H), 2,06 - 1,98 (м, 2H), 1,74 (dtd, $J=14,0, 10,6, 3,5$ Гц, 2H), 1,61 - 1,50 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (101МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 202,4, 70,0, 59,3, 50,3, 38,2, 34,9, 21,1.

Приклад A1. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.



Стадія 1. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.

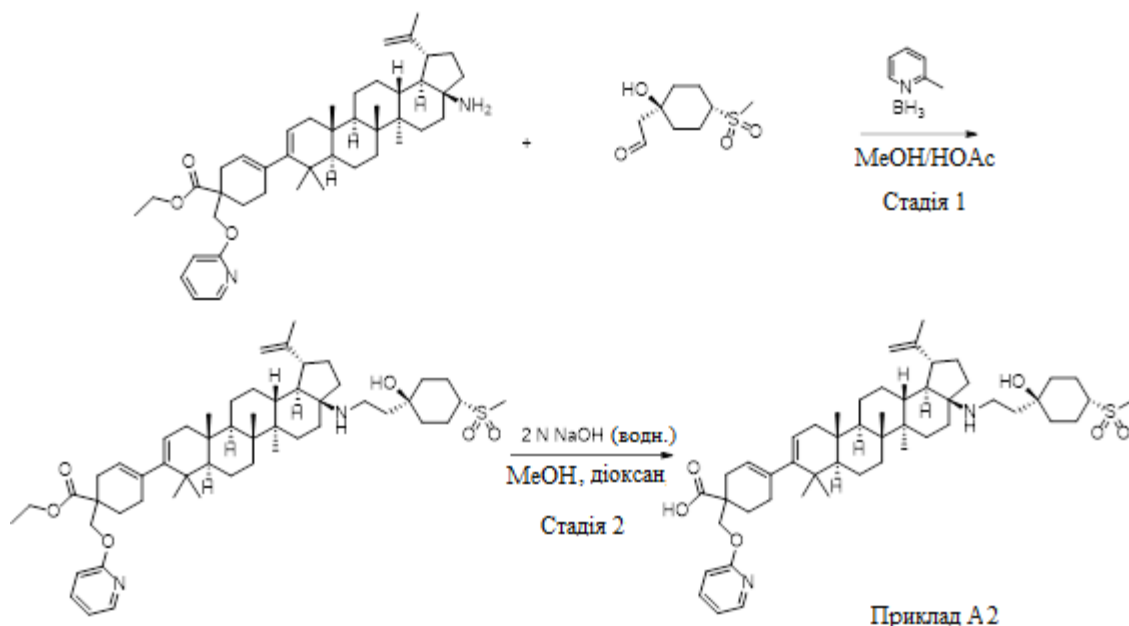


Суміш етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату (65 мг, 0,097 ммоль), 2-((1s,4s)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегіду (47,1 мг, 0,214 ммоль), та комплексу боран-2-піколін (22,86 мг, 0,214 ммоль) в MeOH (1 мл) та оцтовій кислоті (0,2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш переносили в ділильну лійку, яка містить насичений водний розчин натрію бікарбонату (10 мл) та насичений водний розчин натрію карбонату (2 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (4 x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (10% 9:1 ацетон:метанол/90% гексани → 65% 9:1 ацетон:метанол/35% гексани; 24 г колонка, λ=220 нм), отримуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (69 мг, 81% вихід) у вигляді безбарвної твердої речовини: ¹H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,15 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=8,5, 6,9, 2,0 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=6,1, 0,7 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,20 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,50 - 4,44 (м, 1H), 4,43 - 4,37 (м, 1H), 4,21 - 4,10 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,84 - 2,67 (м, 4H), 2,55 (тд, J=10,8, 5,5 Гц, 1H), 2,22 - 0,88 (м, 43H), 1,70 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,87 (с, 3H); PX-MC m/e 873,7 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₃H₈₁N₂O₆S 873,6], t_R=4,67 хв. (Спосіб PX-MC 14).

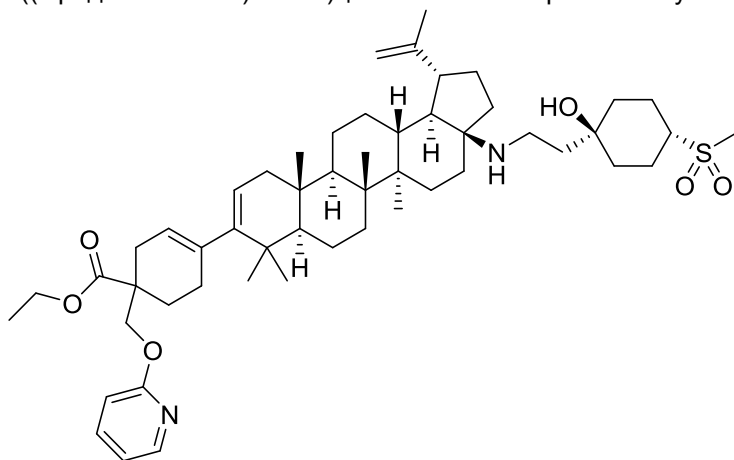
Стадія 2. Розчин етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату (65 мг, 0,074 ммоль) в діоксані (1 мл) та MeOH (0,5 мл) обробляли гідроксидом натрію (0,372 мл, 0,744 ммоль, 2M водн.). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 3 год. та потім при 60 °C протягом 6 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та частково нейтралізували додаванням 2 N HCl (200 мкл). Суміш фільтрували через фільтр-шприць, та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Спосіб препаративної ВЕРХ 1). Продукт (61,7 мг) містив домішку (прибл. 6%). Продукт знову чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Спосіб препаративної ВЕРХ 2). Органічний розчинник випаровували на роторному випарнику, та водну суміш ліофілізували, отримуючи 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбонову кислоту,ТФО (48,4 мг, 67% вихід) у вигляді білої аморфної твердої речовини:¹H ЯМР (500МГц, Оцтова Кислота-d₄) δ 8,29 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,90 - 7,82 (м, 1H), 7,13 - 7,08 (м, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,41 (ш с, 1H), 5,26 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,56 - 4,50 (м, 1H), 4,49 - 4,44 (м, 1H), 3,48 - 3,34 (м, 2H), 3,09 - 2,99 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,89 - 2,79 (м, 1H), 2,72 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,32 - 1,32 (м, 35H), 1,75 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,13 (д, J=7,5 Гц, 2H), 1,09 (с, 3H), 1,02 (д, J=3,7 Гц, 3H), 0,99 (д, J=3,7 Гц, 3H), 0,95 (с, 3H); PX-MC m/e 845,6 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₁H₇₇N₂O₆S 845,6], t_R=4,36 хв. (Спосіб PX-MC 14); ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 1): t_R=18,86 хв.; ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 2): t_R=20,24 хв..

Приклад А2. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-

гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3а,4,5,5а,5b,6,7,7а,8,11,11а,11b,12,13,13а,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.



- 5 Стадія 1. Отримання етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3а,4,5,5а,5b,6,7,7а,8,11,11а,11b,12,13,13а,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.

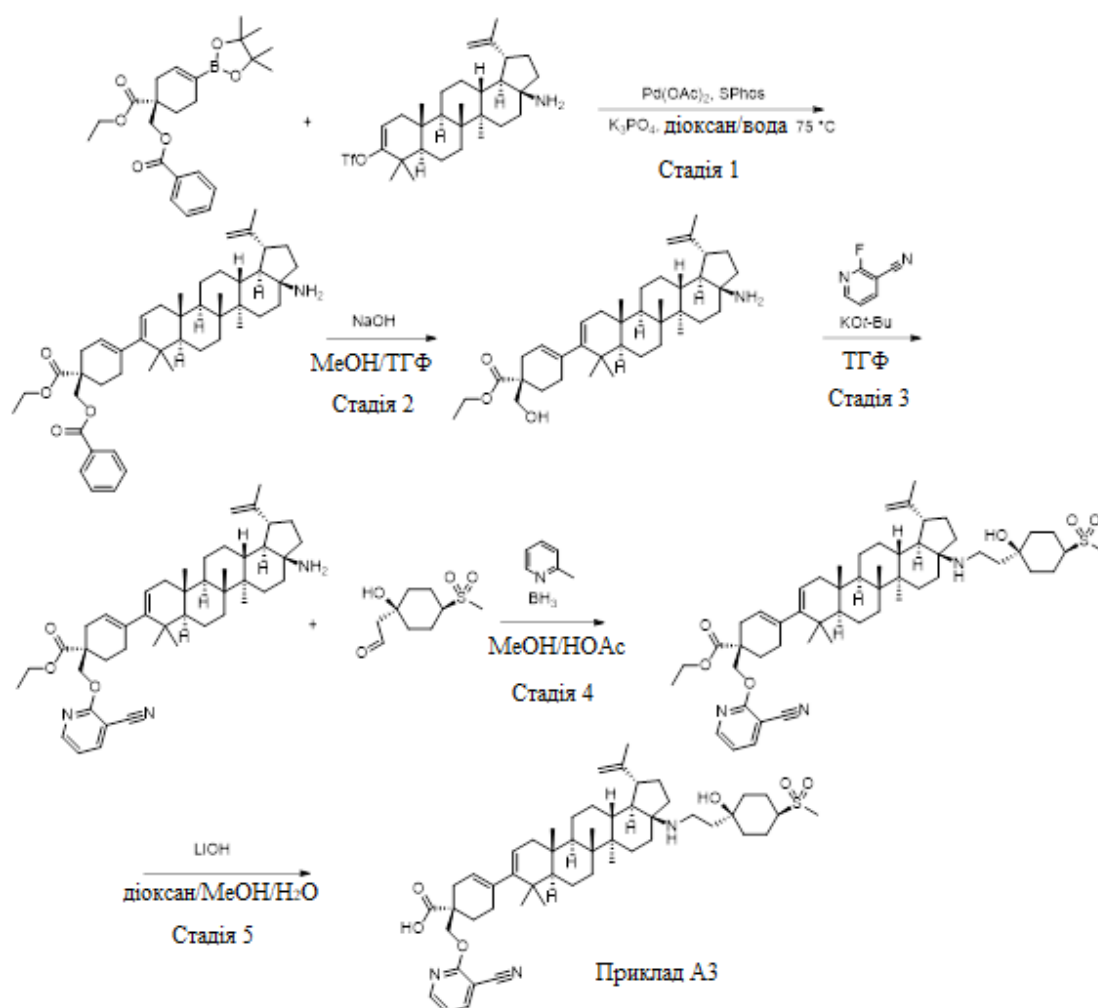


- 10 Суміш етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3а,4,5,5а,5b,6,7,7а,8,11,11а,11b,12,13,13а,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (65 мг, 0,097 ммоль), 2-((1r,4r)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегід (47,1 мг, 0,214 ммоль), та комплексу боран-2-піколін (22,86 мг, 0,214 ммоль) в MeOH (1 мл) та оцтовій кислоті (0,2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакцію не завершилась.
- 15 Потім додавали додатковий 2-((1r,4r)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегід (21 мг, 0,097 ммоль, 1 екв.) та через 1 год. додавали комплекс боран-2-піколін (10 мг, 0,097 ммоль, 1 екв.) до реакційної суміші, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш переносили в ділільну лійку, яка містила насичений водний розчин натрію бікарбонату (10 мл) та насичений водний розчин натрію карбонату (2 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (4 x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (10% 9:1 ацетон:метанол/90% гексани → 65% 9:1 ацетон:метанол/35% гексани; 24 г колонка, λ=220 нм), отримуючи етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-
- 25 (метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-

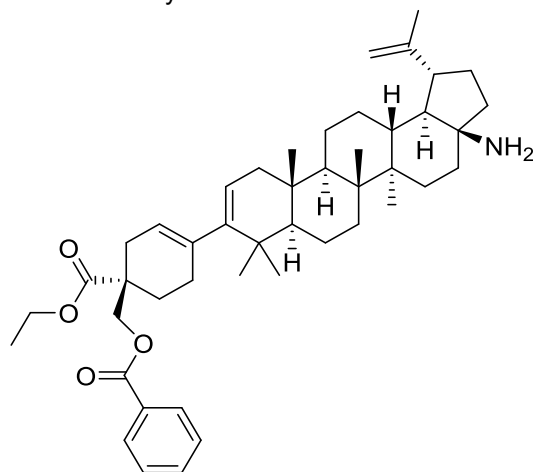
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (42,4 мг, 50% вихід) у вигляді безбарвної піни: ¹H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ8,14 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,61 - 7,54 (м, 1H), 6,87 (ддд, J=7,0, 5,1, 0,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,36 (ш с, 1H), 5,20 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,72 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,51 - 4,44 (м, 1H), 4,43 - 4,36 (м, 1H), 4,21 - 4,10 (м, 2H), 2,99 - 2,91 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,83 - 2,76 (м, J=12,1 Гц, 1H), 2,72 - 2,62 (м, 2H), 2,59 - 2,51 (м, 1H), 2,21 - 0,88 (м, 43H), 1,69 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,87 (с, 3H); PX-МС m/e 873,7 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₃H₈₁N₂O₆S 873,6], t_R=4,62 хв. (Спосіб PX-МС 14).

Стадія 2. Розчин етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату (42 мг, 0,048 ммоль) в діоксані (1 мл) та MeOH (0,5 мл) обробляли гідроксидом натрію (0,361 мл, 0,721 ммоль, 2 М водн.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 24 год. Додавали додатковий натрію гідроксид (0,120 мл, 0,240 ммоль, 5 екв., 2 М водн.), та реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 8 год. Реакція завершилась. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та частково нейтралізували додаванням 2 N HCl (400 мкл). Суміш фільтрували через фільтр-шприць, та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Спосіб препаративної ВЕРХ 3). Органічний розчинник випаровували на роторному випарнику, та водну суміш ліофілізували, отримуючи 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-((піридин-2-ілокси)метил)циклогекс-3-енкарбонову кислоту,ТФО (31,3 мг, 67% вихід) у вигляді білої аморфної твердої речовини. ¹H ЯМР (500МГц, Оцтова Кислота-d₄) δ 8,30 - 8,25 (м, 1H), 7,85 - 7,78 (м, 1H), 7,10 - 7,04 (м, 1H), 6,95 (дд, J=8,5, 0,6 Гц, 1H), 5,41 (ш с, 1H), 5,26 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,55 - 4,49 (м, 1H), 4,48 - 4,43 (м, 1H), 3,46 - 3,37 (м, 1H), 3,36 - 3,28 (м, 1H), 3,18 - 3,10 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,91 - 2,81 (м, 1H), 2,71 (д, J=16,3 Гц, 1H), 2,32 - 1,32 (м, 35H), 1,75 (с, 3H), 1,16 - 1,12 (м, 2H), 1,14 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,02 (д, J=3,7 Гц, 3H), 0,99 (д, J=3,2 Гц, 3H), 0,94 (с, 3H); PX-МС m/e 845,6 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₁H₇₇N₂O₆S 845,6], t_R=4,33 хв. (Спосіб PX-МС 14); ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 1): t_R=18,86 хв.; ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 2): t_R=20,48 хв..

Приклад А3. Отримання (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.



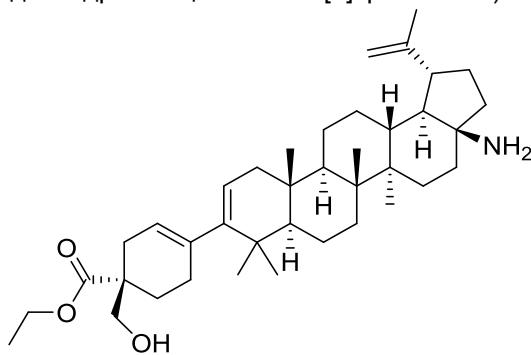
5 Стадія 1. Отримання ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



10 До колби, яка містить (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл трифлуорметансульфонат (1,00 г, 1,79 ммоль), додавали (R)-1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоат (1,337 г, 3,23 ммоль), калію фосфат триосновний (1,52 г, 7,17 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (S-Phos) (0,055 г, 0,134 ммоль) та паладію(II) ацетат (0,020 г, 0,090 ммоль). Суміш розбавляли 1,4-діоксаном (25 мл) та водою (6,25 мл), потім

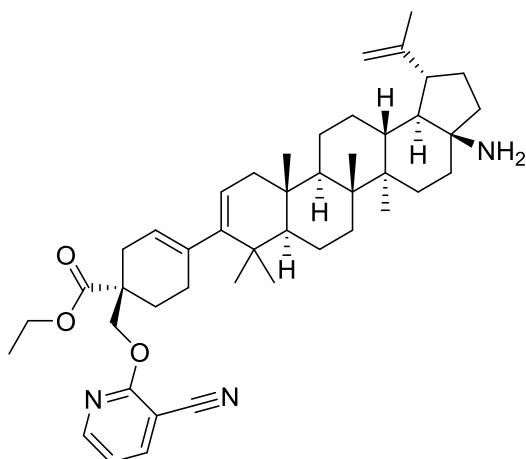
прокачували N_2 та нагрівали при 75 °C протягом 16 год. Суміш охолоджували до к.т. Суміш розбавляли водою (100 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 75 мл). Органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (150 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (50% етилацетат з 4% MeOH та 0,8% амонію гідроксид/50% гексани \rightarrow 70% етилацетат з 4% MeOH та 0,8% амонію гідроксид/30% гексани, 120 г колонка), отримуючи ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоат (1,15 г, 92% вихід) у вигляді майже білої твердої речовини: 1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,06 - 8,00 (м, 2H), 7,62 - 7,55 (м, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 2H), 5,38 (ш с, 1H), 5,22 (дд, J=6,3, 1,8 Гц, 1H), 4,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=2,3, 1,3 Гц, 1H), 4,52 - 4,40 (м, 2H), 4,20 (кв д, J=7,2, 2,1 Гц, 2H), 2,70 (д, J=18,3 Гц, 1H), 2,56 (тд, J=10,9, 5,3 Гц, 1H), 2,35 - 1,95 (м, 6H), 1,91 - 1,81 (м, 1H), 1,78 - 1,13 (м, 20H), 1,71 (с, 3H), 1,24 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,88 (с, 3H); PX-MC m/e 696,7 [(M+H)⁺, розрах. для $C_{46}H_{65}NO_4$ 696,5], t_R =2,60 хв. (Спосіб PX-MC 15).

Стадія 2. Отримання (S)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



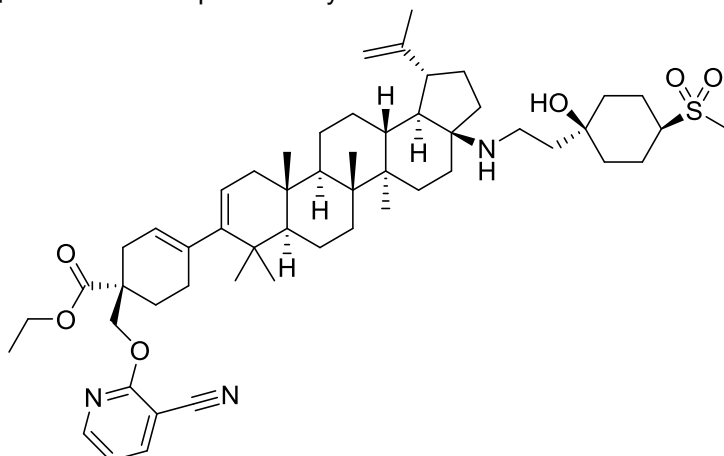
До розчину ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (1,07 г, 1,537 ммоль) в ТГФ (10 мл) та MeOH (1 мл) додавали натрію гідроксид (1,691 мл, 1,691 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 14 год. Тверду речовину видаляли фільтрацією. Суміш переносили в ділільну ліжку, яка містить насичений водний розчин $NaHCO_3$ (10 мл)/воду (10 мл). Водний шар екстрагували 5% метанолом в етилацетаті (5 x 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл). Насичений сольовий розчин, яким промивали, знову екстрагували 5% метанолом в етилацетаті. Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, та концентрували, отримуючи (S)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилат (0,535 г, 59% вихід) у вигляді білої твердої речовини. Сирий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. 1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,34 (т, J=3,8 Гц, 1H), 5,20 (дд, J=6,1, 1,9 Гц, 1H), 4,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,21 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,62 - 2,51 (м, 2H), 2,23 - 2,15 (м, 2H), 2,09 - 1,92 (м, 4H), 1,83 - 1,12 (м, 21H), 1,72 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,09 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,88 (с, 3H); PX-MC (ESI) m/e 614,6 [(M+H)⁺, розрах. для $C_{39}H_{61}NO_3Na$ 614,5], t_R =4,28 хв. (Спосіб PX-MC 14).

Стадія 3. Отримання (S)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



До розчину (S)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилату (495 мг, 0,836 ммоль) та 2-флуорнікотинонітрилу (204 мг, 1,673 ммоль) в ТГФ (7 мл) та ДМФ (1 мл) при 0 °С додавали калію трет-бутоксид (1,004 мл, 1,004 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли, та реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 1,5 год. Суміш переносили в ділільну лійку, яка містила насичений водний розчин NaHCO_3 (15 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (4 x 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (15 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (50% 5%-го метанолу в етилацетатному розчині/50% гексани \rightarrow 100% 5%-ого метанолу в етилацетатному розчині; 40 г колонка), отримуючи (S)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (344 мг, 59% вихід) у вигляді майже білої твердої речовини: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (дд, $J=5,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=7,5, 5,0$ Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,21 (дд, $J=6,1, 1,6$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J=2,1, 1,4$ Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,25 - 4,15 (м, 2H), 2,78 - 2,68 (м, 1H), 2,56 (тд, $J=10,9, 5,1$ Гц, 1H), 2,35 - 1,89 (м, 6H), 1,79 - 1,11 (м, 21H), 1,71 (с, 3H), 1,27 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,09 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,88 (с, 3H); PX-МС (ESI) m/e 694,7 $[(M+H)^+]$, розрах. для $\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{N}_3\text{O}_3$ 694,5, $t_R=4,52$ хв. (Спосіб PX-МС 14).

Стадія 4. Отримання (S)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату.



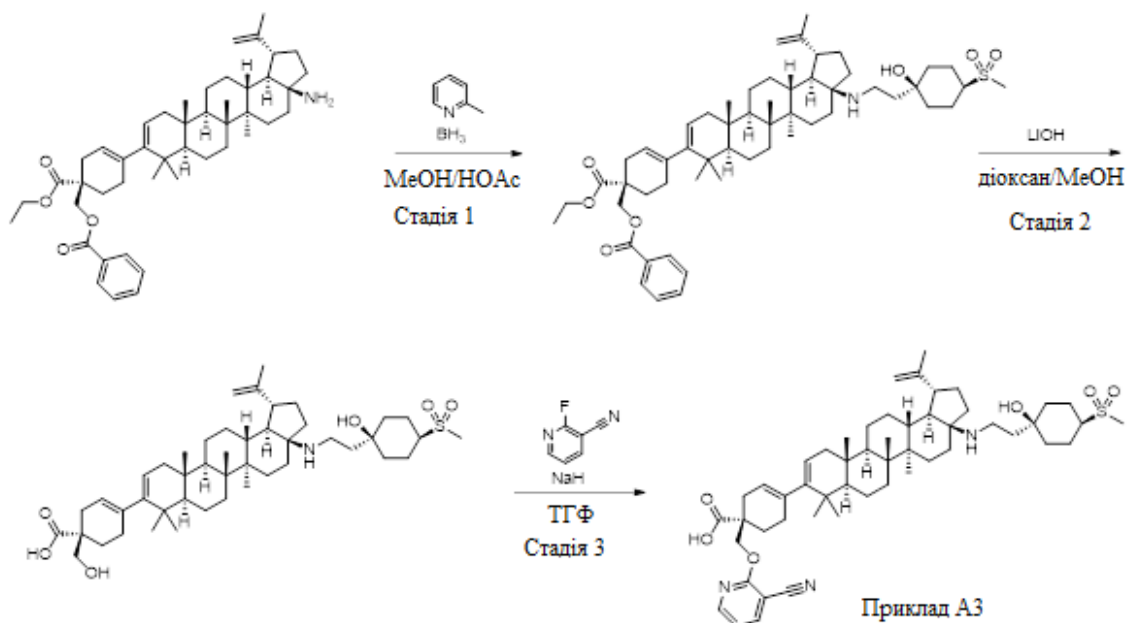
(S)-Етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (150 мг, 0,216 ммоль) та 2-((1s,4s)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегід (76 мг, 0,346 ммоль) розчиняли в MeOH (1,6 мл) та оцтовій кислоті (0,32 мл). Додавали комплекс

боран-2-піколін (37,0 мг, 0,346 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 год. Суміш переносили в ділільну лійку, яка містила насичений водний розчин натрію бікарбонату (3 мл) та розчин натрію карбонату (2 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (5 x 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (30% етилацетат з 5% метанолу/70% гексанів \rightarrow 100% етилацетату з 5% метанолу; 24 г колонка, 25 хвилинний градієнт), отримуючи (S)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат (134,6 мг, 69% вихід) у вигляді білої піни: 1H ЯМР (500МГц, CH_2Cl_2) δ 8,34 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,20 (дд, J=6,2, 1,6 Гц, 1H), 4,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,24 - 4,15 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,83 - 2,67 (м, 4H), 2,55 (тд, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 2,31 - 0,88 (м, 37H), 1,70 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,87 (с, 3H); PX-MC (ESI) m/e 898,7 [(M+H) $^+$, розрах. для $C_{54}H_{80}N_3O_6S$ 898,6], t_R =4,44 хв. (Спосіб PX-MC 14).

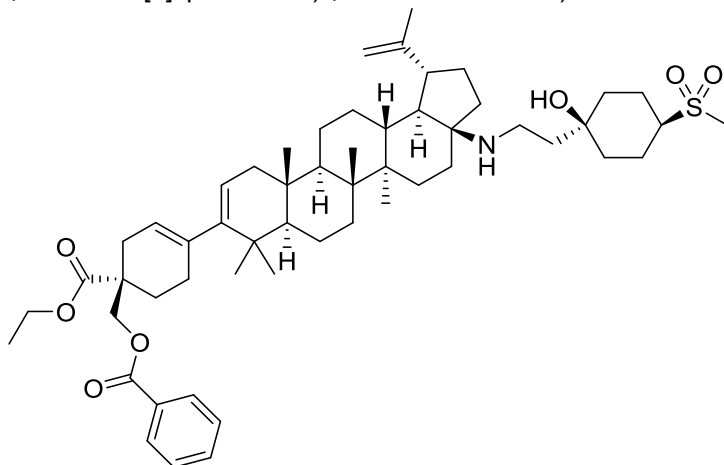
Стадія 5. До розчину (S)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату (123 мг, 0,137 ммоль) в діоксані (4 мл) та MeOH (2 мл) додавали літію гідроксид (2 мл, 2,00 ммоль, 1 M водн.). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 12,5 год. Тільки невелика кількість вихідного матеріалу детектувалась PX-MC (Спосіб PX-MC 16). Реакцію зупиняли в даний момент через конкуруючий гідроліз нітрильної групи до відповідного аміду. Суміш охолоджували до кімнатної температури та частково нейтралізували додаванням 6 N HCl (250 мкл). Суміш потім фільтрували через фільтр-шприць, та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (5 впорскувань) (Спосіб препаративної ВЕРХ 4). Органічний розчинник випаровували на роторному випарнику, та водну суміш ліофілізували, отримуючи (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонову кислоту, ТФО (51,6 мг, 38% вихід) у вигляді білої аморфної твердої речовини: 1H ЯМР (500МГц, Оцтова Кислота- d_4) δ 8,42 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,27 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,68 - 4,61 (м, 2H), 3,47 - 3,33 (м, 2H), 3,08 - 2,99 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,90 - 2,81 (м, 1H), 2,74 (д, J=15,6 Гц, 1H), 2,38 - 1,13 (м, 37H), 1,75 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (с, 3H); PX-MC (ESI) m/e 870,6 [(M+H) $^+$, розрах. для $C_{52}H_{76}N_3O_6S$ 870,5], t_R =1,31 хв. (Спосіб PX-MC 16); ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 3): t_R =12,19 хв.; ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 4): t_R =11,64 хв..

Альтернативний шлях отримання приклада А3

Отримання (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.



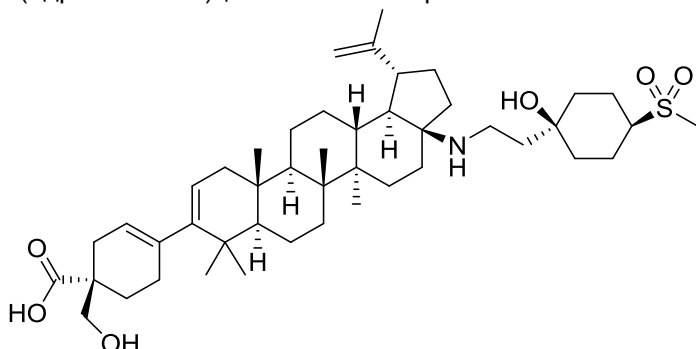
Стадія 1. Отримання ((S)-1-(етоксикарбоніл)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метил бензоат (7,63 г, 10,96 ммоль), та 2-((1s,4s)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегід (3,86 г, 17,54 ммоль) розчиняли в MeOH (30 мл) та оцтовій кислоті (6 мл). Додавали комплекс боран-2-піколін (1,876 г, 17,54 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 год. Суміш переносили в ділільну лійку, яка містила насичений водний розчин натрію бікарбонату (50 мл) та розчин натрію карбонату (50 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (7 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (30% етилацетат з 5% метанолу/70% гексанів \rightarrow 100% етилацетат з 5% метанолу; 330 г колонка, 30 хвилинний градієнт), отримуючи ((S)-1-(етоксикарбоніл)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоат (8,81 г, 89% вихід) у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (500МГц, XClOPOFORM-d) δ 8,06 - 8,00 (м, 2H), 7,61 - 7,54 (м, 1H), 7,50 - 7,42 (м, 2H), 5,37 (ш с, 1H), 5,21 (дд, $J=6,2$, 1,6 Гц, 1H), 4,75 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,47 - 4,41 (м, 2H), 4,24 - 4,16 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,83 - 2,65 (м, 4H), 2,55 (тд, $J=10,9$, 5,6 Гц, 1H), 2,33 - 2,23 (м, 1H), 2,20 -

1,03 (м, 36H), 1,70 (с, 3H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 - 0,87 (м, 12H); PX-MC (ESI) m/e 900,4 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₅H₈₂NO₇S 900,6], t_R=4,55 хв. (Спосіб PX-MC 14).

Стадія 2. Отримання (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.



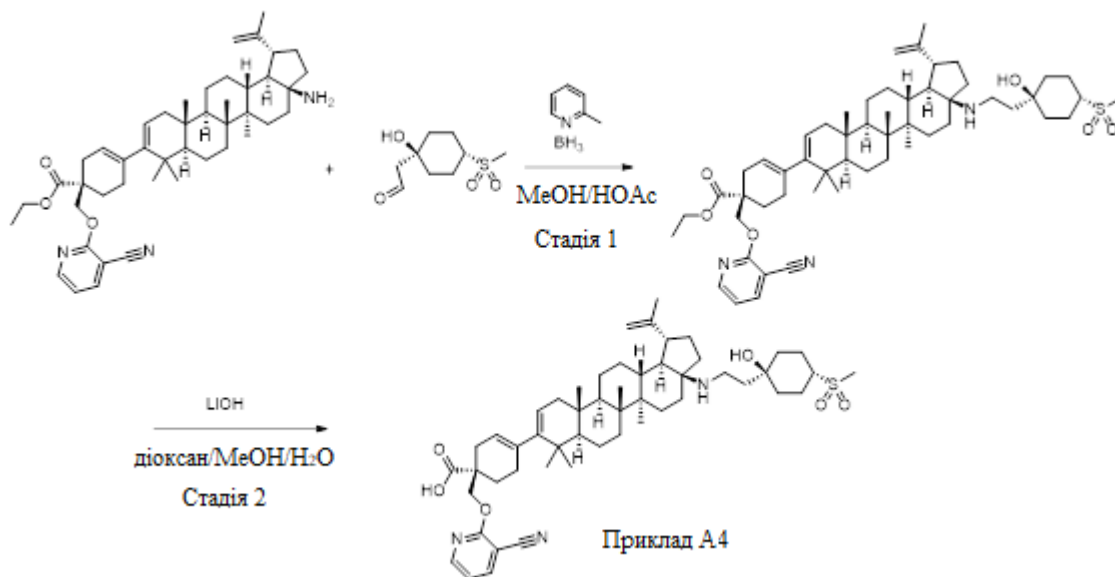
До розчину ((S)-1-(етоксикарбоніл)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (8,00 г, 8,89 ммоль) в 1,4-діоксані (160 мл) та метанолі (80 мл) в ємності високого тиску додавали літію гідроксид (89 мл, 89 ммоль). Ємність герметично закривали, та суміш нагрівали при 65 °C (внутрішня температура) протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та частково нейтралізували додаванням 4 N HCl (15,5 мл, 7 екв.). Суміш потім концентрували. Сирий продукт завантажували в діоксан (40 мл)/метанол (20 мл)/воду (5 мл) та підкислювали додаванням ТФО (по краплям до кислого середовища). Суспензія ставала розчином. Розчин містив деякий суспендований твердий матеріал. Його пропускали через невеликий шар піску з наступною фільтрацією через фільтр-шприць. Продукт потім чистили застосовуючи РХСТ з оберненою фазою на колонці C18 Redi Sep Gold (150 г) на biotage (Препаративна РХСТ Спосіб 1, 6 впорскувань). Органічний розчинник випаровували на роторному випарнику, та водну суміш ліофілізували, отримуючи (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбонову кислоту, ТФО (6,57 г, 84% вихід) у вигляді білої аморфної твердої речовини. Продукт потім додатково сушили в вакуумі в вакуумному ексікаторі з сушаркою. ¹H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,54 (ш с, 1H), 8,02 (ш с, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,23 - 5,16 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,22 (д, J=3,1 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,83 - 2,68 (м, 2H), 2,59 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,47 - 2,34 (м, 1H), 2,26 - 1,06 (м, 36H), 1,71 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,88 (с, 3H); PX-MC (ESI) m/e 768,4 [(M+H)⁺, розрах. для C₄₆H₇₄NO₆S 768,5], t_R=3,85 хв.. (Спосіб PX-MC 14).

Стадія 3. До розчину (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО (5,92 г, 6,71 ммоль) в ТГФ (80 мл) при 0 °C додавали натрію гідрид (2,147 г, 53,7 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Суміш охолоджували до 0 °C, та через канюлю додавали 2-флуорнікотинонітрил (3,28 г, 26,8 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 год. Реакцію гасили додаванням оцтової кислоти (3,84 мл, 67,1 ммоль, 10 екв.). Розчин безпосередньо впорскували в колонку та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (5% метанол в CH₂Cl₂ для елювання речовини з високим R_f та потім 12% метанол в CH₂Cl₂ для елювання продукту. Отримували 6,70 г продукту. Продукт потім чистили, додатково застосовуючи РХСТ з оберненою фазою на колонці C18 Redi Sep Gold (150 г) на biotage (Препаративна РХСТ Спосіб 2, 5 впорскувань). Органічний розчинник випаровували на роторному випарнику, та водну суміш ліофілізували, отримуючи (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонову кислоту, ТФО (5,06 г, 5,14 ммоль) у вигляді білої аморфної твердої

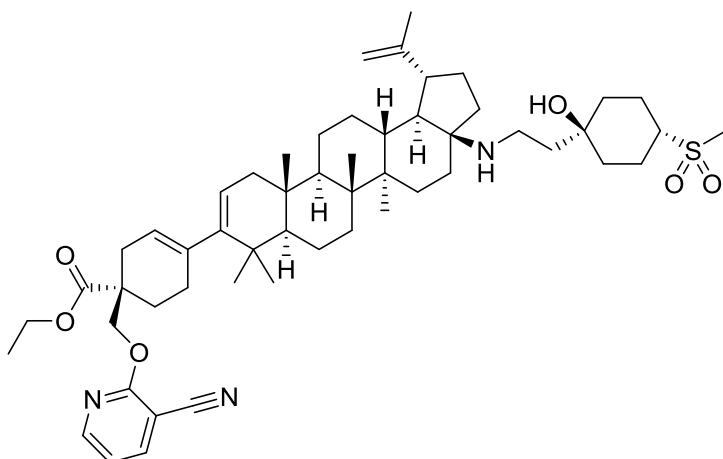
речовини.

Продукт (ТФО сіль) потім розчиняли в MeCN/H₂O (60/40) та повільно пропускали через AG 1-x2 іонообмінну смолу хлоридної форми (Bio-Rad 100-200 меш cat # 140-1241, попередньо промивали 90% ацетонітрилом/10% водою). Використовували 140 грам смоли. Фракції, які містять продукт, об'єднували та органічний розчинник видаляли на роторному випарнику, та воду заморозували та розташовували у ліофілізері, отримуючи (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонову кислоту, HCl (4,26 г, 66% вихід) у вигляді білої аморфної твердої речовини: ¹H ЯМР (500МГц, Оцтова Кислота-d₄) δ 8,42 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 5,43 (ш с, 1H), 5,27 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,69 - 4,60 (м, 2H), 3,45 - 3,33 (м, 2H), 3,13 (тд, J=10,8, 5,1 Гц, 1H), 3,08 - 3,00 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,74 (д, J=15,1 Гц, 1H), 2,61 - 2,53 (м, 1H), 2,38 - 1,13 (м, 36H), 1,76 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,95 (с, 3H); PX-MC (ESI) m/e 870,3 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₂H₇₆N₃O₆S 870,5], t_R=4,56 хв. (Спосіб PX-MC 14); ВЕРХ (ВЕРХ Спосіб 3): t_R=13,13 хв.; ВЕРХ (ВЕРХ Спосіб 4): t_R=12,46 хв..

Приклад А4. Отримання (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.



Стадія 1. Отримання (S)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату.



(S)-Етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (150 мг, 0,216 ммоль) та 2-((1r,4r)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегід (76 мг, 0,346 ммоль) розчиняли в MeOH (1,6 мл) та оцтовій кислоті (0,32 мл). Додавали комплекс боран-2-піколін (37,0 мг, 0,346 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш переносили в ділільну лійку, яка містила насичений водний розчин натрію бікарбонату (20 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (5 x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (30% етилацетат з 5% метанолу/70% гексанів → 100% етилацетат з 5% метанолу; 24 г колонка), отримуючи (S)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат (131 мг, 68% вихід) у вигляді білої піни: ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,33 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=7,4, 5,1 Гц, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,20 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,24 - 4,15 (м, 2H), 2,99 - 2,89 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,83 - 2,61 (м, 3H), 2,55 (тд, J=10,8, 5,5 Гц, 1H), 2,31 - 1,02 (м, 37H), 1,69 (с, 3H), 1,27 (кв, J=7,2 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (с, 6H), 0,92 (с, 3H), 0,87 (с, 3H); PX-МС m/e 898,7 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₄H₇₉N₃O₆S 898,6], t_R=4,44 хв. (Спосіб PX-МС 14).

Стадія 2. До розчину (S)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату (131 мг, 0,146 ммоль) в діоксані (4 мл) та MeOH (2 мл) додавали літій гідроксид (2 мл, 2,00 ммоль, 1 М водн.). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 10,5 год. Тільки невелика кількість вихідного матеріалу детектувалась PX-МС (Спосіб PX-МС 16). Реакцію зупиняли в даний момент. Суміш охолоджували до кімнатної температури та частково нейтралізували додаванням 6 N HCl (250 мкл). Суміш потім фільтрували через фільтр-шприць, та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (5 впорскувань) (Спосіб препаративної ВЕРХ 4). Органічний розчинник випаровували на роторному випарнику, та водну суміш ліофілізували, отримуючи (S)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонову кислоту, ТФО (69 мг, 48% вихід) у вигляді білої аморфної твердої речовини: ¹H ЯМР (400МГц, Оцтова Кислота-d₄) δ 8,43 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=7,5, 5,3 Гц, 1H), 5,44 (ш с, 1H), 5,27 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,69 - 4,61 (м, 2H), 3,43 - 3,29 (м, 2H), 3,20 - 3,10 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,91 - 2,81 (м, J=9,0 Гц, 1H), 2,74 (д, J=17,6 Гц, 1H), 2,40 - 1,33 (м, 37H), 1,76 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,95 (с, 3H); PX-МС (ESI) m/e 870,7 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₂H₇₅N₃O₆S 870,5], t_R=2,37 хв. (Спосіб PX-МС 15); ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 3): t_R=16,00 хв.; ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 4): t_R=13,90 хв.

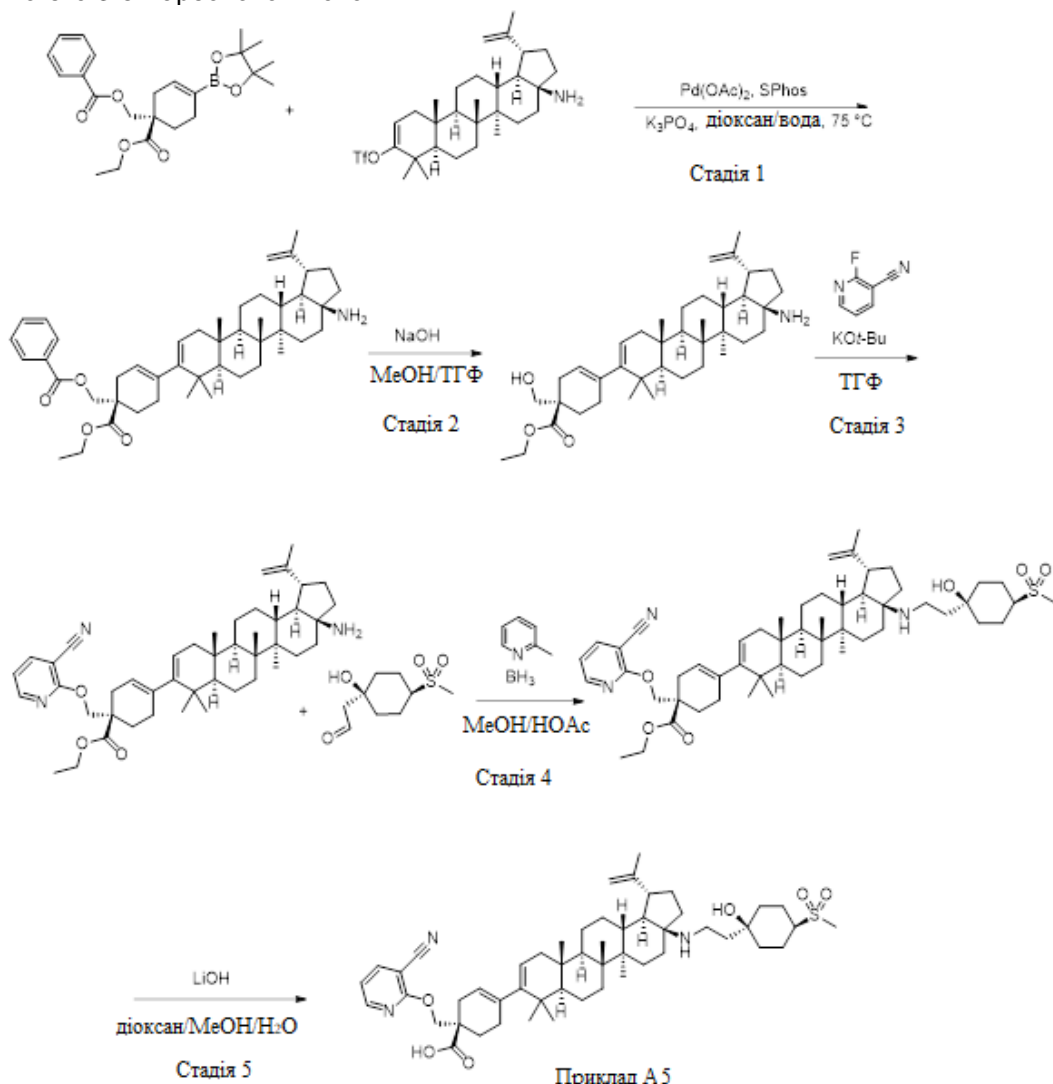
Приклад

A5.

Отримання

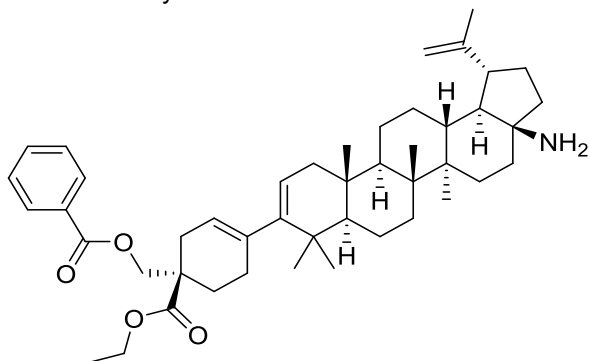
(R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.



5

Стадія 1. Отримання ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



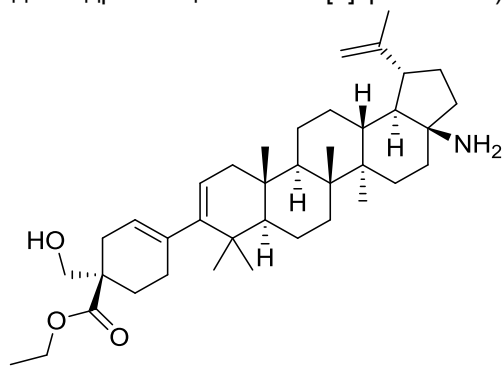
10

До колби, яка містить (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл трифлуорметансульфонат (2,2 г, 3,94 ммоль), додавали (S)-(1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоат (2,94 г, 7,10 ммоль), калію фосфат триосновний (3,35 г, 15,78 ммоль), 2-

15

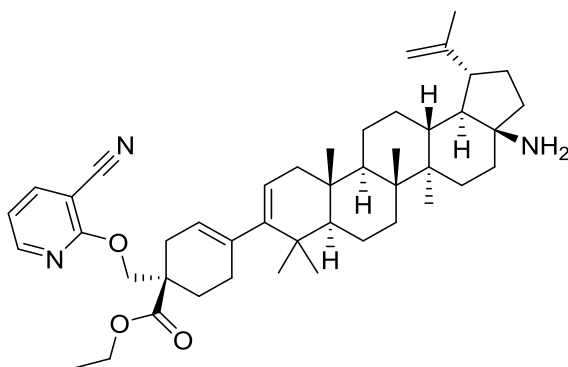
дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (S-Phos) (0,121 г, 0,296 ммоль) та паладію(II) ацетат (0,044 г, 0,197 ммоль). Суміш розбавляли 1,4-діоксаном (60 мл) та водою (15 мл) та прокачували N₂ та нагрівали при 75 °С протягом 16 год. Суміш охолоджували до к.т. Суміш розбавляли водою (150 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (50% етилацетат з 4% MeOH та 0,8% амонію гідроксид/50% гексани → 70% етилацетат з 4% MeOH та 0,8% амонію гідроксид/30% гексани, 220 г колонка), отримуючи ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоат (2,47 г, 90% вихід) у вигляді майже білої твердої речовини: ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ8,05 - 8,00 (м, 2H), 7,61 - 7,55 (м, 1H), 7,45 (т, J=7,7 Гц, 2H), 5,38 (ш с, 1H), 5,25 - 5,19 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,46 (кв, J=10,8 Гц, 2H), 4,19 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,74 - 2,66 (м, 1H), 2,56 (тд, J=10,9, 5,1 Гц, 1H), 2,29 - 1,96 (м, 6H), 1,87 (дт, J=12,9, 6,2 Гц, 1H), 1,78 - 1,11 (м, 20H), 1,71 (с, 3H), 1,24 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,09 (с, 3H), 0,98 (ш с, 3H), 0,97 (ш с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,89 (с, 3H); PX-MC m/e 696,7 [(M+H)⁺, розрах. для C₄₆H₆₅NO₄ 696,5], t_R=2,55 хв. (Спосіб PX-MC 15).

Стадія 2. Отримання (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



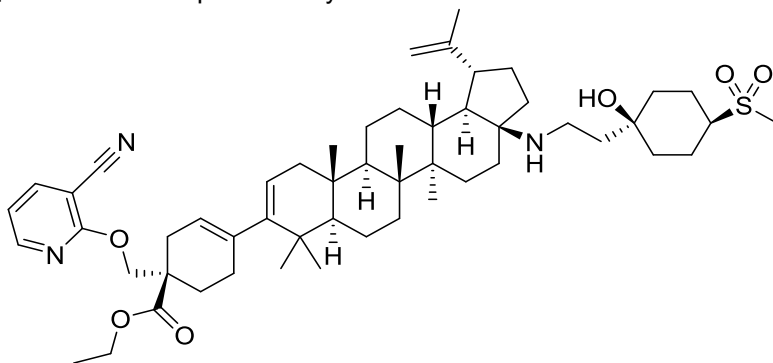
До розчину ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (1,20 г, 1,724 ммоль в ТГФ (10 мл) та MeOH (1 мл) додавали натрію гідроксид (1,897 мл, 1,897 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 14 год. Тверду речовину видаляли фільтрацією. Суміш переносили в ділільну лійку, яка містила насичений водний розчин NaHCO₃ (10 мл)/воду (10 мл). Водний шар екстрагували 5% метанолом в етилацетаті (5 x 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл). Насичений сольовий розчин, яким промивали, знову екстрагували 5% метанолом в етилацетаті. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували, та концентрували, отримуючи (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилат (450 мг, 44% вихід) у вигляді білої твердої речовини. Сирий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ5,34 (ш с, 1H), 5,20 (дд, J=6,0, 1,8 Гц, 1H), 4,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,20 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,62 - 2,51 (м, 2H), 2,21 - 2,14 (м, 2H), 2,10 - 1,94 (м, 4H), 1,82 - 1,12 (м, 21H), 1,71 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,09 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,89 (с, 3H); PX-MC (ESI) m/e 614,6 [(M+H)⁺, розрах. для C₃₉H₆₁NO₃Na 614,5], t_R=4,27 хв. (Спосіб PX-MC 14).

Стадія 3. Отримання (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



До розчину (R)-етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилату (412 мг, 0,696 ммоль) та 2-флуорнікотинонітрилу (170 мг, 1,392 ммоль) в ТГФ (7 мл) та ДМФ (1 мл) при 0 °С додавали калію трет-бутоксид (0,835 мл, 0,835 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли, та реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 1,5 год. Суміш переносили в ділильну лійку, яка містила насичений водний розчин NaHCO_3 (15 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (4 x 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (15 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (50% 5%-го метанолу в етилацетатному розчині/50% гексани \rightarrow 100% 5%-го метанолу в етилацетатному розчині; 40 г колонка), отримуючи (R)-етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (365 мг, 0,526 ммоль, 76% вихід) у вигляді майже білої твердої речовини: ^1H ЯМР (400МГц, XClOPOFORM-d) δ 8,34 (дд, $J=5,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=7,4$, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=7,5$, 5,0 Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,21 (дд, $J=6,3$, 1,8 Гц, 1H), 4,74 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J=2,1$, 1,4 Гц, 1H), 4,60 - 4,52 (м, 2H), 4,19 (кв д, $J=7,1$, 2,5 Гц, 2H), 2,73 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,56 (тд, $J=10,9$, 5,4 Гц, 1H), 1,78 - 1,13 (м, 21H), 2,27 - 1,87 (м, 6H), 1,71 (с, 3H), 1,26 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,09 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,88 (с, 3H); PX-MC (ESI) m/e 694,7 $[(M+H)^+$, розрах. для $\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{N}_3\text{O}_3$ 694,5], $t_R=4,51$ хв. (Спосіб PX-MC 14).

Стадія 4. Отримання (R)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату.

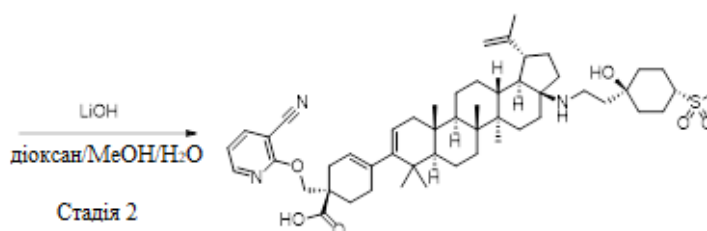
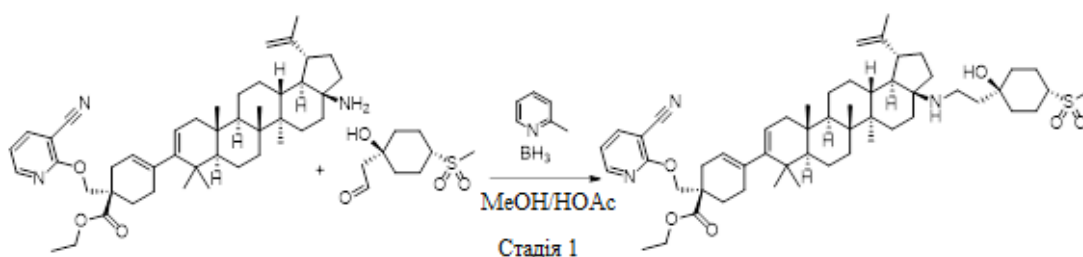


(R)-Етил 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (150 мг, 0,216 ммоль) та 2-((1s,4s)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегід (76 мг, 0,346 ммоль) розчиняли в MeOH (1,4 мл) та оцтовій кислоті (0,28 мл). Додавали комплекс боран-2-піколін (37,0 мг, 0,346 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 год. Суміш переносили в ділильну лійку, яка містила насичений водний розчин натрію бікарбонату (3 мл) та розчин натрію карбонату (2 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (5 x 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (30% етилацетат з 5% метанолу/70% гексанів \rightarrow 100%

етилацетат з 5% метанолу; 24 г колонка, 25 хвилинний градієнт), отримуючи (R)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилат (130 мг, 67% вихід) у вигляді білої піни: ^1H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,34 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,23 - 5,19 (м, 1H), 4,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,59 - 4,52 (м, 2H), 4,19 (dtt, J=10,8, 7,2, 3,8 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,83 - 2,70 (м, 4H), 2,55 (тд, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 2,28 - 0,89 (м, 37H), 1,70 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,87 (с, 3H); PX-МС (ESI) m/e 898,7 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₄H₈₀N₃O₆S 898,6], t_R=4,43 хв. (Спосіб PX-МС 14).

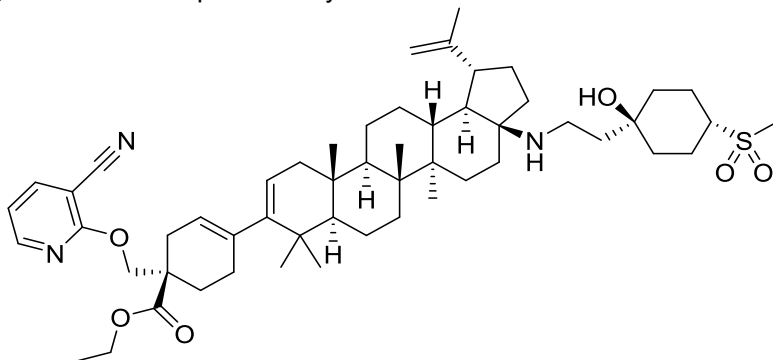
Стадія 5. До розчину (R)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбоксилату (124 мг, 0,138 ммоль) в діоксані (4 мл) та MeOH (2 мл) додавали літій гідроксид (2 мл, 2,00 ммоль, 1 М водн.). Суміш нагрівали при 60 °С протягом 10 год. Деякий вихідний матеріал спочатку детектували, застосовуючи PX-МС (Спосіб PX-МС 16) разом з утворенням амідного спів-продукту через гідроліз нітрила. Реакцію зупиняли в даний момент. Суміш охолоджували до кімнатної температури та частково нейтралізували додаванням 6 N HCl (250 мкл). Суміш потім фільтрували через фільтр-шприць, та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (5 впорскувань) (Спосіб препаративної ВЕРХ 4). Органічний розчинник випаровували на роторному випарнику, та водну суміш ліофілізували, отримуючи (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонову кислоту, ТФО (48,1 мг, 34% вихід) у вигляді білої аморфної твердої речовини: ^1H ЯМР (500МГц, Оцтова Кислота-d₄) δ 8,42 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,2 Гц, 1H), 5,43 (ш с, 1H), 5,27 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,68 - 4,59 (м, 2H), 3,46 - 3,33 (м, 2H), 3,09 - 2,99 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,89 - 2,81 (м, 1H), 2,74 (д, J=16,5 Гц, 1H), 2,34 - 1,13 (м, 37H), 1,75 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,95 (с, 3H); PX-МС (ESI) m/e 870,7 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₂H₇₆N₃O₆S 870,5], t_R=1,24 хв. (Спосіб PX-МС 16); ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 3): t_R=12,24 хв.; ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 4): t_R=11,77 хв..

Приклад А6. Отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.



Приклад А 6

Стадія 1. Отримання (R)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-
 (метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 5 іл)циклогекс-3-енкарбоксилату.

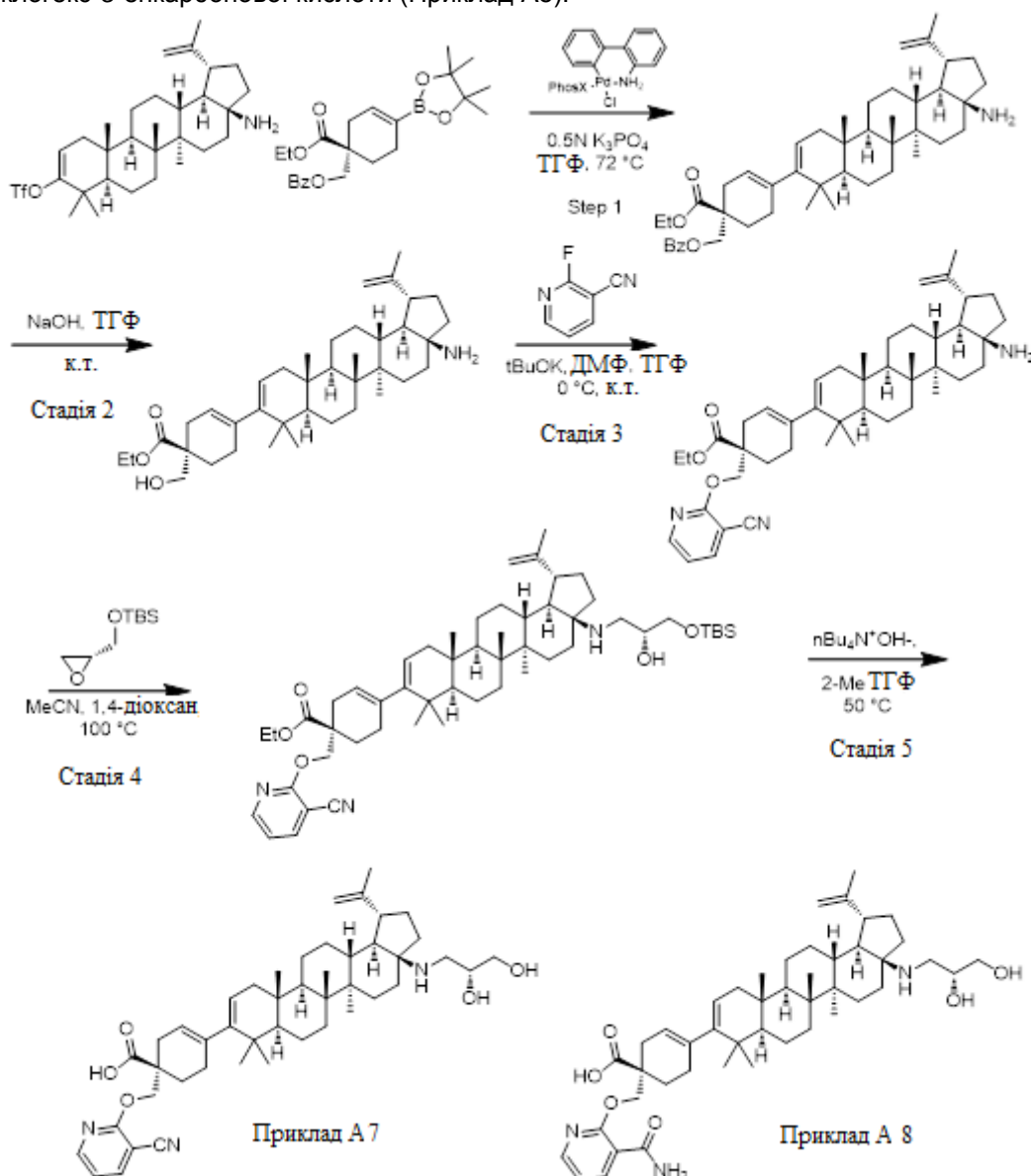


(R)-Етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-
 1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-
 10 циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (150
 мг, 0,216 ммоль) та 2-((1r,4r)-1-гідрокси-4-(метилсульфоніл)циклогексил)ацетальдегід (76 мг,
 0,346 ммоль) розчиняли в MeOH (1,6 мл) та оцтовій кислоті (0,32 мл). Додавали комплекс
 боран-2-піколін (37,0 мг, 0,346 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі
 15 протягом 14 год. Суміш переносили в ділільну лійку, яка містила насичений водний розчин
 натрію бікарбонату (20 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (5 x 20 мл). Об'єднані
 органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄,
 фільтрували, та концентрували. Продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на
 силікагелі (30% етилацетат з 5% метанолу/70% гексанів → 100% етилацетат з 5% метанолу; 24
 г колонка), отримуючи (R)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 20 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-
 (метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 іл)циклогекс-3-енкарбоксилат (131 мг, 68% вихід) у вигляді білої піни: ¹H ЯМР (400МГц,
 ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,33 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=7,4, 5,1 Гц,
 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,22 - 5,17 (м, 1H), 4,71 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,61 - 4,51 (м, 3H), 4,23 - 4,14 (м,
 25 2H), 2,99 - 2,90 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,82 - 2,61 (м, 3H), 2,54 (тд, J=10,8, 5,5 Гц, 1H), 2,23 - 1,02
 (м, 37H), 1,68 (с, 3H), 1,26 (кв, J=7,3 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,93 (с, 3H),
 0,86 (с, 3H); PX-MC m/e 898,7 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₄H₇₉N₃O₆S 898,6], t_R=4,43 хв. (Спосіб PX-
 MC 14).

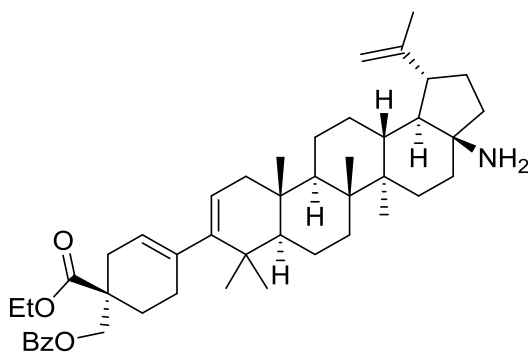
Стадія 2. До розчину (R)-етил 1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 30 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-
 (метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 іл)циклогекс-3-енкарбоксилату (107 мг, 0,119 ммоль) в діоксані (4 мл) та MeOH (2 мл) додавали
 літію гідроксид (2 мл, 2,00 ммоль, 1 M водн.). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 10,5 год.
 35 Тільки невелика кількість вихідного матеріалу детектувалась, застосовуючи PX-MC (Спосіб PX-
 MC 16). Реакцію зупиняли в даний момент. Суміш охолоджували до кімнатної температури та
 частково нейтралізували додаванням 6 N HCl (250 мкл). Суміш потім фільтрували через фільтр-
 шприць, та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (5 впорскувань) (Спосіб
 препаративної ВЕРХ 4). Органічний розчинник випаровували на роторному випарнику, та водну
 40 суміш ліофілізували, отримуючи (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гідрокси-4-
 (метилсульфоніл)циклогексил)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 іл)циклогекс-3-енкарбонову кислоту,ТФО (58 мг, 49% вихід) у вигляді білої аморфної твердої
 45 речовини: ¹H ЯМР (400МГц, Оцтова Кислота-d₄) δ 8,43 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=7,5, 1,8
 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,44 (ш с, 1H), 5,27 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,73 (с, 1H),
 4,69 - 4,60 (м, 2H), 3,43 - 3,29 (м, 2H), 3,20 - 3,09 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,91 - 2,81 (м, 1H), 2,75 (д,
 J=15,3 Гц, 1H), 2,32 - 1,33 (м, 37H), 1,76 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,00 (с,
 3H), 0,95 (с, 3H); PX-MC (ESI) m/e 870,6 [(M+H)⁺, розрах. для C₅₂H₇₅N₃O₆S 870,5], t_R=2,30 хв.
 50 (Спосіб PX-MC 15); ВЕРХ (Спосіб аналітичної ВЕРХ 3): t_R=14,96 хв.; ВЕРХ (Спосіб аналітичної

ВЕРХ 4): $t_R=14,64$ хв..

Приклад А7 та Приклад А8. Отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО (Приклад А7) та (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти (Приклад А8).



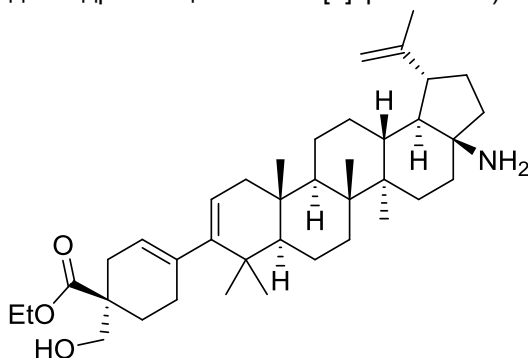
Стадія 1. Отримання ((R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату.



В 150 мл колбі середнього тиску змішували (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл
 5 трифлуорметансульфонат (1,5 г, 2,69 ммоль), (R)-(1-(етоксикарбоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метил бензоат (1,259 г, 3,04 ммоль) та пре-
 каталізатор Бухвальду (0,127 г, 0,161 ммоль) в ТГФ (25 мл). До реакційної суміші додавали 0,5
 10 М водний розчин K_3PO_4 (13,45 мл, 6,72 ммоль). Отриманий в результаті коричневий розчин
 барботували $N_2(g)$, перемішували при 72 °С протягом ночі. Через 16 год., реакції давали
 охолонути до к.т., розбавляли EtOAc (50 мл) та промивали 1,5М K_3PO_4 (50 мл). Водний шар
 екстрагували 2 x 50 мл EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим
 15 розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували до сірої піни. Сиру речовину
 розчиняли в ДХМ та завантажували в силікагелеву колонку (SiO_2 , 80г Isco картридж, який
 елюювали сумішшю від 0%B до 50%B понад 4 об'ємів колонки, та утримання при 50%B доки
 20 весь продукт не елюювали, розчинник A=ДХМ, розчинник B=90:10 ДХМ:MeOH) та сушили в
 вакуумі, отримуючи ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-
 пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-
 1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метил бензоат (1,8 г, 2,59
 ммоль, 96 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС: m/z 696,6 ($M+H^+$), час
 утримання 1,589 хв. (Спосіб РХ-МС 16). 1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,06 - 7,96 (м, 2H),
 7,63 - 7,53 (м, 1H), 7,48 - 7,39 (м, 2H), 5,36 (ш с, 1H), 5,20 (дд, $J=6,1$, 1,7 Гц, 1H), 4,73 (д, $J=2,0$ Гц,
 1H), 4,61 (с, 1H), 4,44 (кв, $J=10,8$ Гц, 2H), 4,18 (кв д, $J=7,1$, 1,0 Гц, 2H), 2,77 - 2,64 (м, 1H), 2,55
 (тд, $J=10,9$, 5,3 Гц, 1H), 2,26 - 2,13 (м, 3H), 2,08 (тд, $J=12,7$, 5,7 Гц, 2H), 2,00 (дд, $J=17,0$, 6,5 Гц,
 1H), 1,85 (дт, $J=13,1$, 6,4 Гц, 1H), 1,78 - 1,71 (м, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,67 - 1,56 (м, 6H), 1,55 - 1,49 (м,
 25 4H), 1,48 - 1,38 (м, 6H), 1,37 - 1,26 (м, 3H), 1,24 - 1,19 (м, 3H), 1,08 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,96 (ш с,
 3H), 0,94 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

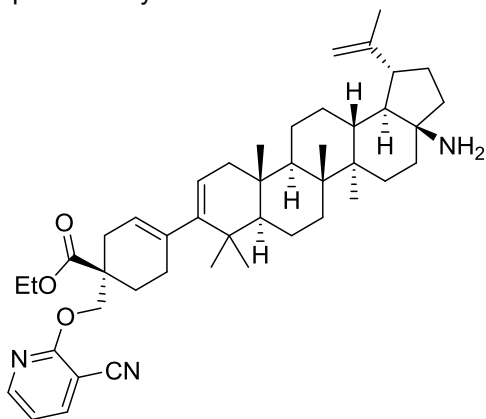
Стадія 2. Отримання (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



До розчину ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-
 пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-
 1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(етоксикарбоніл)циклогекс-3-ен-1-іл)метилбензоату (0,692 г,
 0,994 ммоль) в ТГФ (10 мл) та MeOH (1 мл) додавали натрію гідроксид (0,994 мл, 0,994 ммоль),
 35 та отриману в результаті суміш перемішували при к.т. Через 3 год., реакцію концентрували
 насухо, та речовину розчиняли в ДХМ:MeOH та чистили, застосовуючи флеш колоночну
 хроматографію (SiO_2 , 40 г Isco картридж, який елюювали 95:5 ДХМ:MeOH) та сушили в вакуумі,
 отримуючи (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-
 пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-

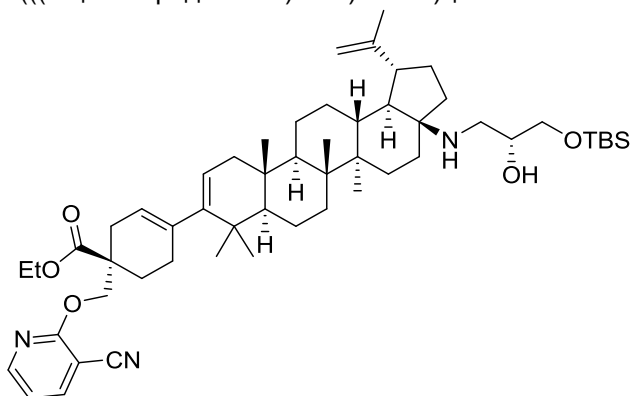
1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилат (427 мг, 0,721 ммоль, 72,6 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 592,5 ($M+H^+$), час утримання 1,705 хв. (Спосіб РХ-МС 16). 1H ЯМР (400 МГц, 1:1 $CDCl_3$:МЕТАНОЛ- d_4) δ 5,30 (ш с, 1H), 5,14 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,72 (ш с, 1H), 4,60 (ш с, 1H), 4,22 - 4,00 (м, 2H), 3,74 - 3,53 (м, 2H), 2,60 - 2,42 (м, 2H), 2,13 (ш с, 2H), 2,06 - 1,87 (м, 4H), 1,78 - 1,70 (м, 1H), 1,67 (ш с, 5H), 1,63 - 1,51 (м, 6H), 1,43 (ш с, 7H), 1,32 (ш с, 1H), 1,24 (т, $J=7,0$ Гц, 4H), 1,06 (ш с, 4H), 0,97 (ш с, 3H), 0,92 (ш с, 3H), 0,90 (ш с, 3H), 0,85 (ш с, 3H).

Стадія 3. Отримання (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату.



(R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(гідроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилат (420 мг, 0,710 ммоль) та 3-ціано-2-флуорпіридин (130 мг, 1,064 ммоль) об'єднували в ДМФ (3 мл) та ТГФ (3 мл) охолоджували до 0°C. Жовту суспензію обробляли розчином калію трет-бутоксиду (0,781 мл, 0,781 ммоль) в ТГФ. Реакційна суміш стала майже повністю гомогенною; холодну баню видаляли, та реакцію перемішували до к.т. Через 3,5 год., існувала все ще невелика кількість залишкового вихідного матеріалу; таким чином, до реакції додавали більше 3-ціано-2-флуорпіридину (43,3 мг, 0,355 ммоль) та калію трет-бутоксиду (0,142 мл, 0,142 ммоль) та перемішували при к.т. протягом додаткової 1 години. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали 25 мл 0,5N HCl. Водний шар екстрагували 2 x 50 мл EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим $NaHCO_3$, насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували до коричневої пасти. Сирий матеріал чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (SiO_2 , 40 г Isco картридж, який елюювали 95:5 ДХМ:MeOH) та сушили в вакуумі, отримуючи (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (426 мг, 0,614 ммоль, 87 % вихід) у вигляді світло-коричневу тверду речовину. РХ-МС: m/z 694,9 ($M+H^+$), час утримання 1,517 хв. (Спосіб РХ-МС 16).

Стадія 4. Отримання (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-гідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату, ТФО.



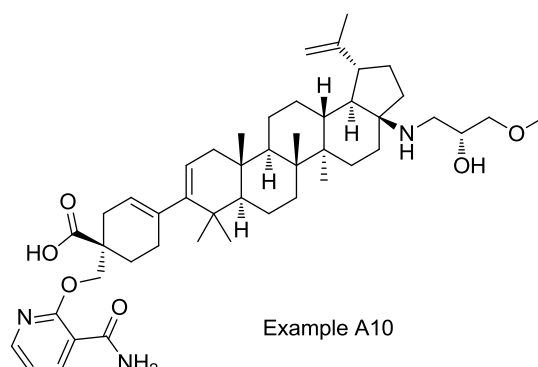
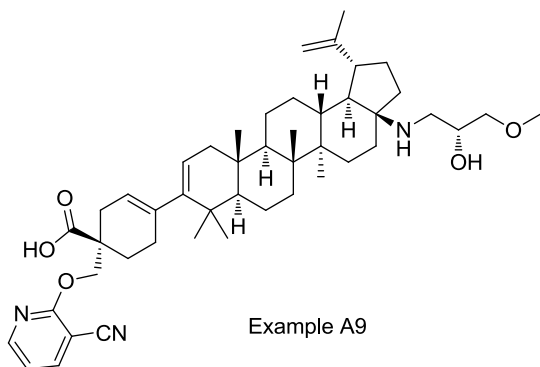
До розчину (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату (48,5 мг, 0,070 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) та 1,4-діоксані (0,5 мл) додавали трет-бутилдиметилсиліл (R)-(-)-гліцидиловий етер (0,094 мл, 0,489 ммоль), та суміш перемішували при 100 °C протягом ночі. Через 19 год, реакційній суміші давали охолонути до к.т. та чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою використовуючи Спосіб препаративної ВЕРХ 8 та сушили в вакуумі, отримуючи (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-гідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат, ТФО (22,8 мг, 0,023 ммоль, 32,7 % виходом, 53,5% вихід на основі виділеного вихідного матеріалу) та виділений вихідний матеріал (21,9 мг), обидва у вигляді прозорої склоподібної твердої речовини. РХ-МС: m/z 882,4 (M+H⁺), час утримання 1,849 хв. (Спосіб РХ-МС 16).

Стадія 5. До розчину (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-гідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату, ТФО (22,8 мг, 0,023 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (1 мл) та H₂O (0,3 мл) додавали розчин тетрабутиламонію гідроксиду (0,105 мл, 0,160 ммоль), та суміш перемішували при к.т. протягом 4 год., але РХ-МС показала ніякої реакції. Реакційну суміш потім перемішували при 50 °C. Через 14 год., РХ-МС показала, що залишилось приблизно 60% вихідного матеріалу; таким чином, суміш перемішували при 50°C додатково протягом ночі. Через 40 год., реакційну суміш чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи Спосіб препаративної ВЕРХ 8, та фракції з продуктом сушили в вакуумі отримуючи, два продукти, обидва у вигляді склоподібних твердих речовин.

Приклад А8 був першим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонова кислота, ТФО (4,0 мг, 4,36 мкмоль, 19,04 % вихід). РХ-МС: m/z 758,7 (M+H⁺), час утримання 1,219 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,47 - 8,36 (м, 1H), 8,25 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (ш с, 1H), 4,06 - 3,90 (м, 1H), 3,66 (д, J=4,2 Гц, 2H), 3,23 - 3,11 (м, 1H), 3,03 - 2,92 (м, 1H), 2,80 - 2,61 (м, 2H), 2,48 - 1,90 (м, 10H), 1,84 (д, J=6,6 Гц, 1H), 1,71 (с, 4H), 1,69 - 1,21 (м, 15H), 1,15 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,86 (с, 3H).

Приклад А7 був другим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонова кислота, ТФО (6,5 мг, 7,46 мкмоль, 32,6 % вихід). РХ-МС: m/z 740,6 (M+H⁺), час утримання 1,289 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,33 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 3,99 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 3,66 (д, J=4,2 Гц, 2H), 3,18 (дд, J=12,1, 3,5 Гц, 1H), 2,98 (дд, J=11,9, 8,9 Гц, 1H), 2,78 - 2,56 (м, 2H), 2,35 - 2,08 (м, 4H), 2,08 - 1,87 (м, 6H), 1,75 (ш с, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,70 - 1,53 (м, 6H), 1,51 - 1,22 (м, 8H), 1,21 - 1,12 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,91 (с, 3H), 0,86 (с, 3H).

Приклад А9 та Приклад А10. Отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти (Приклад А9) та (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти (Приклад А10).

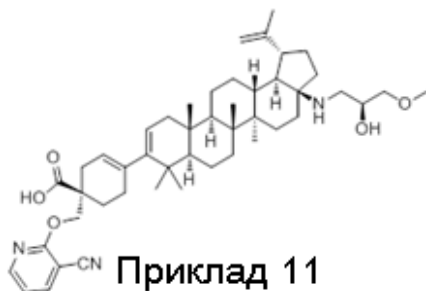


Названі сполуки отримували з 7,1% та 16,1% виходом, відповідно, з (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату, слідуючи такій самій процедурі, як описано для отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО та (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, за винятком того, що (R)-(-)-метил гліцидиловий етер використовували замість трет-бутилдиметилсиліл (R)-(-)-гліцидилового етера на стадії 4.

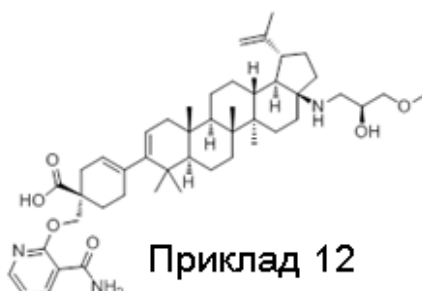
Приклад A10 був першим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонова кислота (5,6 мг, 7,25 мкмоль, 16,13 % вихід). РХ-МС: m/e 772,6 (M+H⁺), 1,284 хв. (Спосіб РХ-МС 16).

Приклад A9 був другим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонова кислота, ТФО (2,9 мг, 3,17 мкмоль, 7,06 % вихід). РХ-МС: m/z 754,6 (M+H⁺), час утримання 1,345 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,33 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,07 (дд, J=9,9, 4,0 Гц, 1H), 3,54 - 3,44 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,15 (дд, J=11,9, 3,3 Гц, 1H), 2,93 (т, J=11,1 Гц, 1H), 2,75 - 2,59 (м, 2H), 2,31 - 2,08 (м, 4H), 2,07 - 1,89 (м, 6H), 1,79 - 1,73 (м, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,67 (ш с, 1H), 1,65 - 1,57 (м, 3H), 1,56 - 1,39 (м, 6H), 1,37 - 1,22 (м, 4H), 1,21 - 1,13 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,91 (с, 3H), 0,86 (с, 3H).

Приклад A11 та Приклад A12. Отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО (Приклад A11) та (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО (Приклад A12).



Приклад 11



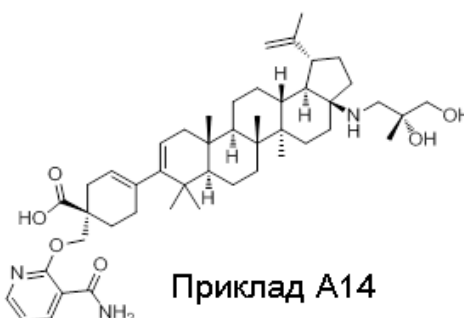
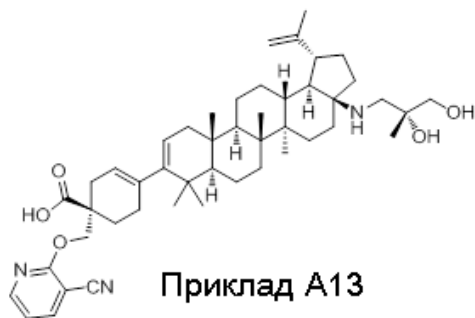
Приклад 12

Названі сполуки отримували з 26,9% та 6,1% виходом, відповідно, з (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату, слідуючи такій самій процедурі, як описано для отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО та (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, за винятком того, що (S)-(+)-метил гліцидиловий етер використовували замість трет-бутилдиметилсиліл (R)-(-)-гліцидилового етера на стадії 4.

Приклад А12 був першим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонова кислота, ТФО (2,2 мг, 2,359 мкмоль, 6,11 % вихід). РХ-МС: m/z 772,6 (M+H⁺), час утримання 1,279 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,41 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=4,8, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,11 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,69 - 3,63 (м, 1H), 3,61 - 3,55 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,27 - 3,20 (м, 1H), 3,19 - 3,12 (м, 1H), 2,72 (д, J=15,9 Гц, 1H), 2,63 - 2,52 (м, 1H), 2,26 (ш с, 1H), 2,22 - 2,08 (м, 4H), 2,07 - 1,95 (м, 4H), 1,88 - 1,74 (м, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,70 - 1,62 (м, 2H), 1,62 - 1,41 (м, 8H), 1,41 - 1,22 (м, 4H), 1,16 (ш с, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

Приклад А11 був другим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонова кислота, ТФО (9,5 мг, 10,40 мкмоль, 26,9 % вихід). РХ-МС: m/z 754,6 (M+H⁺), час утримання 1,347 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,33 (дд, J=5,1, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,11 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,70 - 3,54 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,27 - 3,20 (м, 1H), 3,19 - 3,12 (м, 1H), 2,64 (д, J=15,9 Гц, 1H), 2,60 - 2,51 (м, 1H), 2,20 (д, J=16,6 Гц, 3H), 2,11 - 1,89 (м, 7H), 1,82 - 1,74 (м, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,70 - 1,63 (м, 2H), 1,63 - 1,22 (м, 12H), 1,20 - 1,11 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 2H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,87 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 178,3, 164,5, 152,27 - 152,01, 148,9, 147,7, 144,1, 139,7, 122,7, 121,9, 117,7, 112,5, 97,5, 78,5, 76,6, 72,6, 71,5, 65,1, 60,2, 53,8, 50,0, 46,8, 46,6, 45,3, 42,8, 41,4, 38,6, 38,3, 36,9, 34,2, 32,6, 31,1, 30,2, 30,1, 28,1, 27,4, 26,8, 25,9, 22,0, 21,7, 20,3, 19,2, 17,0, 16,0, 15,0.

Приклад А13 та Приклад А14 Отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО (Приклад А13) та (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО (Приклад А14).

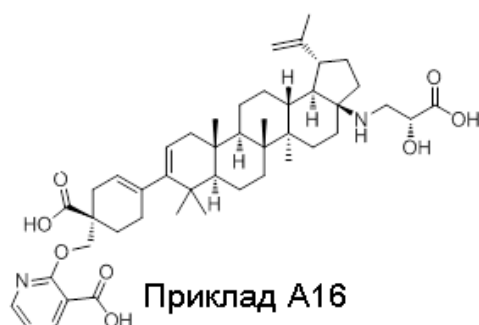
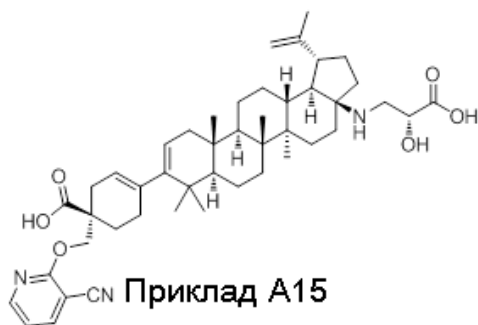


Названі сполуки отримували з 26,0% та 13,6% виходом, відповідно, з (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату, слідуючи такій самій процедурі, як описано для отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО та (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, за винятком того, що (2R)-(-)-2- метилгліцидиловий 4-нітробензоат використовували замість трет-бутилдиметилсиліл (R)-(-)-гліцидилового етера на стадії 4.

Приклад A14 був першим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонова кислота, ТФО (4,8 мг, 5,91 мкмоль, 13,57 % вихід). РХ-МС: m/z 772,6 (M+H⁺), час утримання 1,242 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,41 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 3,69 (с, 2H), 2,97 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,79 - 2,68 (м, 1H), 2,68 - 2,59 (м, 1H), 2,34 - 2,23 (м, 1H), 2,22 - 2,08 (м, 3H), 2,08 - 1,95 (м, 4H), 1,90 - 1,80 (м, 1H), 1,79 - 1,74 (м, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,71 - 1,66 (м, 1H), 1,66 - 1,53 (м, 4H), 1,52 - 1,33 (м, 6H), 1,30 (ш с, 2H), 1,23 (с, 3H), 1,20 - 1,09 (м, 2H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,86 (с, 3H).

Приклад A13 був другим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонова кислота, ТФО (8,7 мг, 0,011 ммоль, 26,0 % вихід). РХ-МС: m/z 754,6 (M+H⁺), час утримання 1,309 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,33 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 3,69 (с, 2H), 2,97 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,72 - 2,59 (м, 2H), 2,30 - 2,15 (м, 3H), 2,12 - 1,99 (м, 5H), 1,98 - 1,88 (м, 2H), 1,81 - 1,74 (м, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,71 - 1,66 (м, 1H), 1,66 - 1,53 (м, 5H), 1,52 - 1,33 (м, 7H), 1,31 - 1,25 (м, 1H), 1,23 (с, 3H), 1,19 - 1,09 (м, 2H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (с, 2H), 0,96 (с, 3H), 0,91 (с, 3H), 0,86 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 178,3, 164,5, 152,2, 148,9, 147,8, 144,1, 139,7, 122,7, 121,9, 117,7, 112,4, 97,5, 78,6, 72,2, 71,6, 71,5, 69,6, 53,8, 50,0, 46,3, 45,3, 42,9, 42,6, 41,4, 38,6, 38,3, 36,9, 34,2, 32,1, 31,1, 30,2, 30,08 - 30,04, 28,5, 28,1, 27,7, 26,9, 26,0, 23,5, 22,0, 21,7, 20,3, 19,4, 17,0, 16,0, 15,0.

Приклад A15 та Приклад A16. Отримання (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-карбокси-2-гідроксіетил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО (Приклад A15) та 2-(((R)-1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-карбокси-2-гідроксіетил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)нікотинової кислоти, ТФО (Приклад A16).

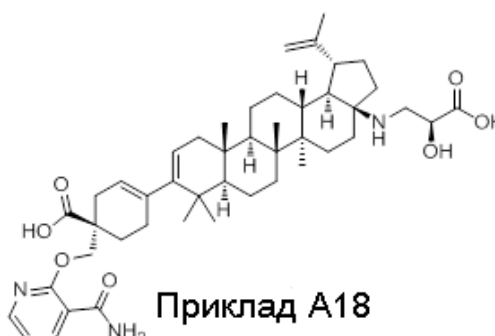
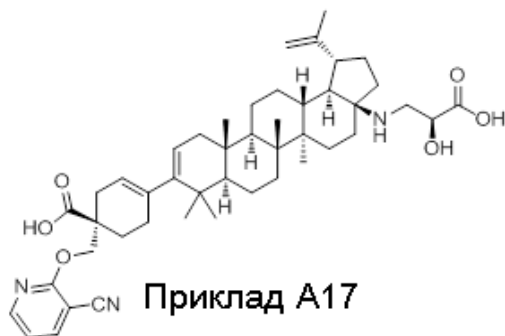


Названі сполуки отримували з 19,5% та 17,9% виходом, відповідно, з (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату, слідуючи такій самій процедурі, як описано для отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО та (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, за винятком того, що (R)-метилгліцидат використовували замість трет-бутилдиметилсиліл (R)-(-)-гліцидилового етеру на стадії 4.

Приклад A16 був першим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: 2-(((R)-1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-карбокси-2-гідроксіетил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)метокси)нікотинова кислота (6,0 мг, 7,37 мкмоль, 17,94 % вихід). РХ-МС: m/z 773,5 (M+H⁺), час утримання 1,224 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,41 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,44 (дд, J=10,0, 4,2 Гц, 1H), 3,40 - 3,34 (м, 1H), 3,06 (т, J=11,0 Гц, 1H), 2,77 - 2,62 (м, 2H), 2,26 (ш с, 1H), 2,22 - 2,05 (м, 5H), 2,04 - 1,94 (м, 3H), 1,89 - 1,74 (м, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,69 - 1,57 (м, 4H), 1,57 - 1,40 (м, 5H), 1,39 - 1,22 (м, 4H), 1,22 - 1,12 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

Приклад A15 був другим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-карбокси-2-гідроксіетил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти (6,3 мг, 8,02 мкмоль, 19,52 % вихід). РХ-МС: m/z 754,6 (M+H⁺), час утримання 1,289 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,33 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,41 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,06 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,65 (д, J=19,1 Гц, 2H), 2,20 (д, J=15,9 Гц, 3H), 2,14 - 2,05 (м, 2H), 2,05 - 1,87 (м, 5H), 1,82 - 1,69 (м, 5H), 1,68 - 1,57 (м, 4H), 1,56 - 1,41 (м, 5H), 1,39 - 1,22 (м, 4H), 1,21 - 1,12 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

Приклад A17 та Приклад A18. Отримання (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-карбокси-2-гідроксіетил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО (Приклад A17) та (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(((S)-4-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-(етоксикарбоніл)циклогекс-1-ен-1-іл)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-3a-іл)аміно)-2-гідроксипропанової кислоти, ТФО (Приклад A18).



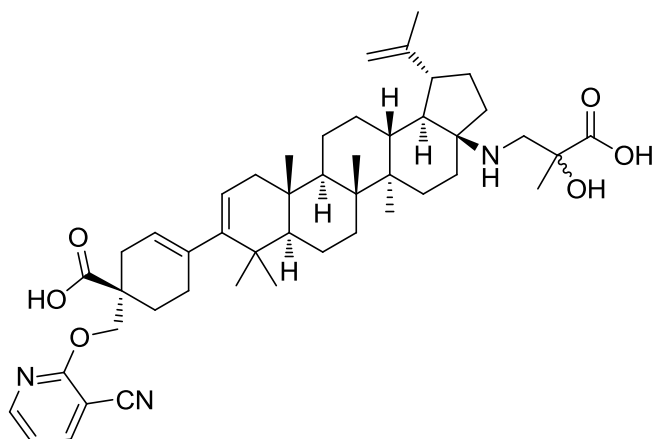
Названі сполуки отримували з 19,5% та 16,0% виходом, відповідно, з (R)-етил 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату, слідуючи такій самій процедурі, як описано для отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО та (R)-1-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, за винятком того, що (S)-метилгліцидат використовували замість трет-бутилдиметилсиліл (R)-(-)-гліцидилового етеру на стадії 4.

Приклад A18 був першим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-(((3-карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-(етоксикарбоніл)циклогекс-1-ен-1-іл)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-3a-іл)аміно)-2-гідроксипропанова кислота, ТФО (5,7 мг, 6,11 мкмоль, 15,98 % вихід). РХ-МС: m/z 772,7 (M+H⁺), час утримання 1,222 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,41 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,19 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,41 (т, J=6,6 Гц, 1H), 3,20 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,71 (д, J=13,4 Гц, 2H), 2,36 - 2,23 (м, 1H), 2,16 (д, J=14,9 Гц, 2H), 2,13 - 2,06 (м, 2H), 2,05 - 1,95 (м, 4H), 1,89 - 1,80 (м, 1H), 1,79 - 1,74 (м, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,68 (ш с, 2H), 1,65 - 1,57 (м, 2H), 1,57 - 1,50 (м, 2H), 1,49 - 1,39 (м, 4H), 1,39 - 1,22 (м, 4H), 1,12 (с, 3H), 1,08 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,04 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

Приклад A17 був другим з двох виділених продуктів, який елюювали з препаративної ВЕРХ колонки: (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-карбокси-2-гідроксіетил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО (6,8 мг, 7,44 мкмоль, 19,46 % вихід). РХ-МС: m/z 754,6(M+H⁺), час утримання 1,284 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,33 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,79 (ш с, 1H), 4,71 (ш с, 1H), 4,41 (ш с, 1H), 3,20 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,70 (ш с, 1H), 2,64 (д, J=18,8 Гц, 1H), 2,20 (д, J=16,1 Гц, 3H), 2,12 - 1,89 (м, 7H), 1,75 (ш с, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,70 - 1,51 (м, 6H), 1,51 - 1,39 (м, 4H), 1,38 - 1,22 (м, 4H), 1,12 (с, 3H), 1,08 (д, J=9,0 Гц, 1H), 1,04 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

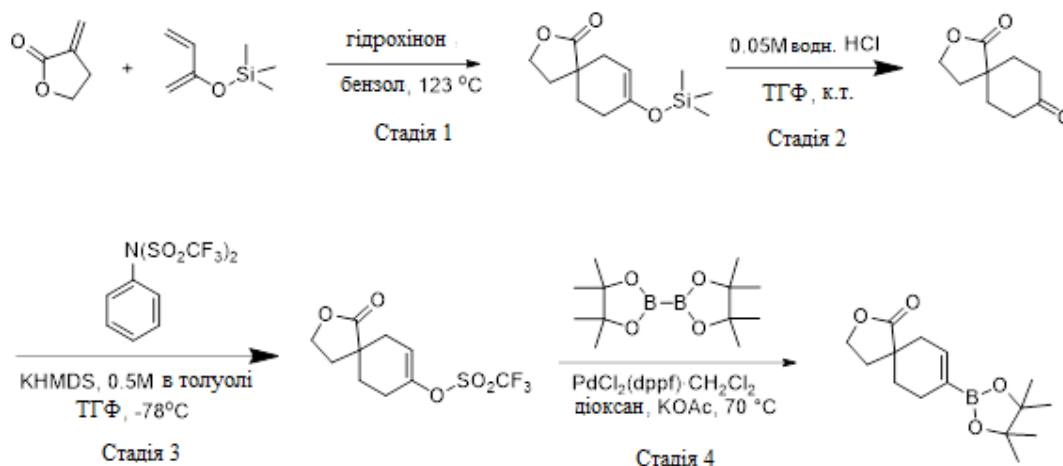
Приклад A19

Отримання (1R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-карбокси-2-гідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбонової кислоти.

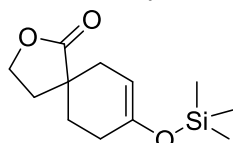


Названу сполуку отримували з 19,4% виходом з (R)-етил 4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-аміно-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-
 2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 5 іл)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилату, слідуючи такій самій
 процедурі, як описано для отримання (R)-1-(((3-ціанопіридин-2-іл)окси)метил)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-
 пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-
 1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти, ТФО та (R)-1-(((3-
 10 карбамоїлпіридин-2-іл)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-
 дигідроксипропіл)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти; за винятком того, що метил 2-метилгліцидат
 використовували замість трет-бутилдиметилсиліл (R)-(-)-гліцидилового етера на стадії 4. РХ-
 15 МС: m/z 768,5 (M+H⁺), час утримання 1,295 хв. (Спосіб РХ-МС 16). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1
 CDCl₃:МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,33 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,5, 5,0
 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,79 (ш с, 1H), 4,71 (ш с, 1H), 3,08 - 2,89 (м, 1H),
 2,80 - 2,57 (м, 2H), 2,33 - 2,09 (м, 4H), 2,08 - 1,87 (м, 6H), 1,82 - 1,74 (м, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,70 -
 1,57 (м, 4H), 1,56 - 1,41 (м, 8H), 1,40 - 1,22 (м, 4H), 1,12 (с, 1H), 1,09 (ш с, 1,5H), 1,07 (ш с, 1,5H),
 20 1,05 (с, 3H), 1,01 (с, 1H), 0,96 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,86 (ш с, 3H).

Отримання 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-1-он.



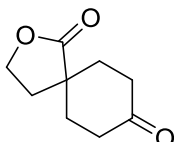
Стадія 1: Отримання 8-((триметилсиліл)оксі)-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-1-ону.



25 В 350 мл хімічну скляну ємність високого тиску з оснащеною пробкою додавали 3-
 метилендигідрофуран-2(3H)-он (4,31 г, 43,9 ммоль) та (бута-1,3-діен-2-ілокси)триметилсилан
 (7,50 г, 52,7 ммоль) та бензол (100 мл). Додавали гідрокінон (0,726 г, 6,59 ммоль), потім розчин
 прокачували азотом, герметично закривали та нагрівали до 123 °C протягом 20 год. Потім в

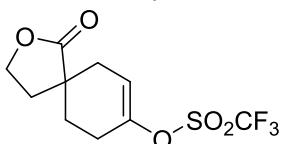
емність додавали додаткові 2,4 еквіваленти (бута-1,3-дієн-2-ілокси)триметилсилану (15,0 г, 105,4 ммоль), та суміш нагрівали до 123 °С протягом додаткових 60 год. Суміш концентрували в вакуумі, отримуючи приблизно 19 г жовтої олії. Сиру суміш завантажували з мінімумом ДХМ та гексанів в попередньо урівноважений гексанами Isco 330 г силікагелевий картридж. Градієнт елювання від 100% гексанів до 11:1 гексани:EtOAc понад 2 об'єми колонки, потім утримували 11:1 гекс:EtOAc понад 3 об'єма колонки, потім градієнт до 5:1 гекс:EtAc понад 2 об'єми колонки, потім утримували 5:1 гекс:EtOAc понад 6 об'ємів колонки. Концентрування об'єднаних фракцій, які містять бажану речовину, давало продукт у вигляді білої твердої речовини: 7,50 г (71,0 % вихід). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,40 - 4,23 (м, 2H), 2,47 (дд, J=16,6, 2,2 Гц, 1H), 2,19 - 2,10 (м, 4H), 2,06 (д, J=3,4 Гц, 1H), 2,04 - 1,99 (м, 1H), 1,75 - 1,65 (м, 1H), 0,22 (с, 9H).

Стадія 2. Отримання 2-оксаспіро[4,5]декан-1,8-діону.



8-((триметилсиліл)оксі)-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-1-он (7,50 г, 31,2 ммоль) об'єднували з ТГФ (100 мл) та 0,05М водним розчином гідрохлоридної кислоти (3,12 мл, 0,156 ммоль). Суміш перемішували протягом 18 год. при к.т. Реакційну суміш потім концентрували в вакуумі до залишку. Залишок завантажували в EtOAc (200 мл) та промивали насиченим NaHCO₃ (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічну фазу сушили над безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували в вакуумі. Сиру суміш завантажували в мінімум ДХМ у попередньо урівноважений гексанами силікагелевий картридж Isco 330 г. Градієнт елювання від 100% гексанів до 1:1 гексани:EtOAc понад 10 об'ємів колонки, утримували 1:1 гексани:EtOAc понад 6 об'ємів колонки. Досягали часткового розділення двох речовин. Подібні фракції об'єднували та відкидали, та змішані фракції знову хроматографували за аналогічним способом. Бажаний матеріал був основним продуктом з реакції та був другим з двох речовин, які елюювали з силікагелевої колонки. Бажаний матеріал виділяли у вигляді білої твердої речовини: 4,14 г (79,0 % вихід). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4,40 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,87 - 2,70 (м, 2H), 2,44 - 2,29 (м, 4H), 2,24 (ддд, J=13,6, 8,3, 5,5 Гц, 2H), 1,96 (дт, J=13,6, 6,5 Гц, 2H).

Стадія 3. Отримання 1-оксо-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-8-іл трифлуорметансульфонату.

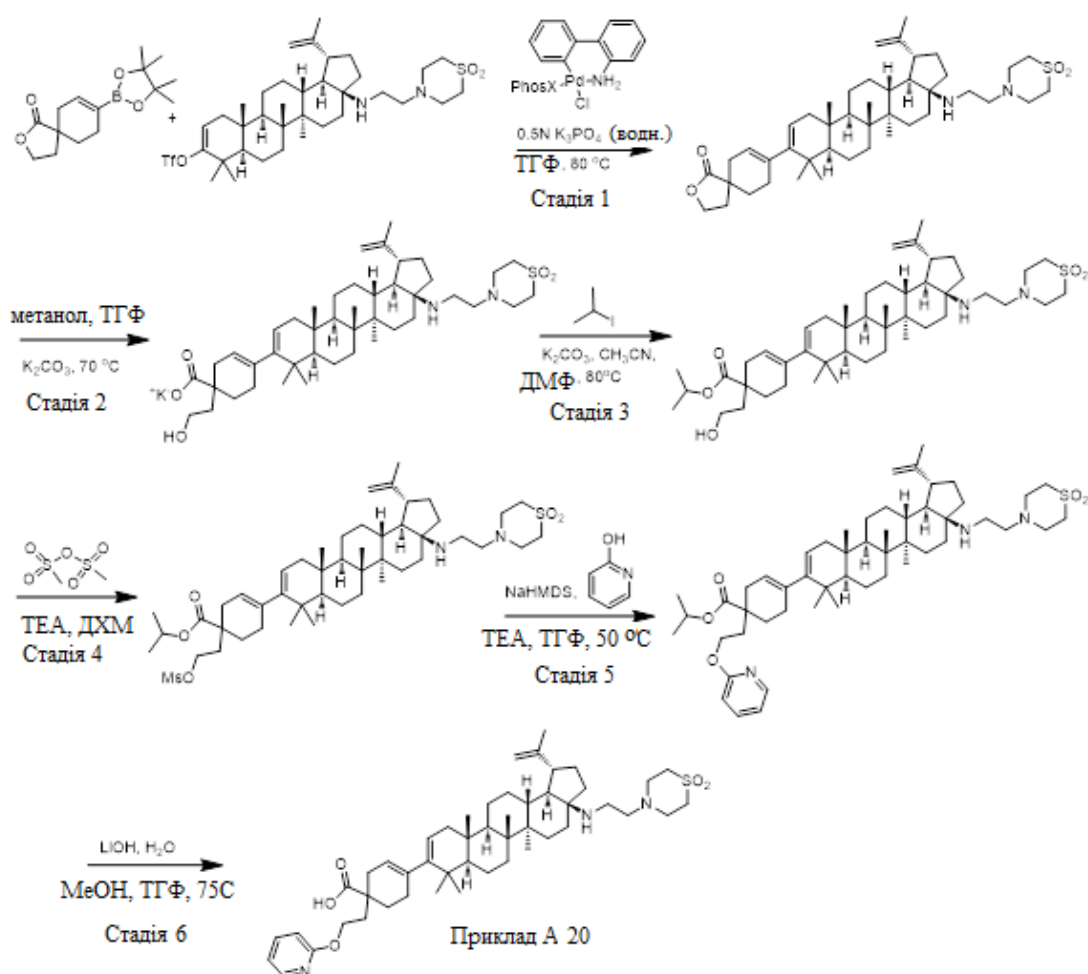


В 250 мл круглодонній колбі оснащений магнітною мішалкою та гумовою мембраною об'єднували 2-оксаспіро[4,5]декан-1,8-діон (4,13 г, 24,6 ммоль) та N,N-біс(трифлуорметилсульфоніл)анілін (10,1 г, 28,2 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (100 мл). Розчин охолоджували до -78 °С на бані суха крига /ацетон. До твердого розчину по краплям додавали калію гексаметилдисилазид, 0,5М в толуолі (56,5 мл, 28,2 ммоль) понад 15 хв. Суміш перемішували при -78 °С протягом всього 4 год. при повільній обробці 100 мл насиченого водного розчину амонію хлориду. Суміш перемішували при к.т. протягом 15 хв. та концентрували в вакуумі, щоб видалити більшість ТГФ, потім до залишку додавали етилацетат (300 мл). Отриману в результаті суміш струшували та фази розділялися. Органічну фазу промивали водою (2 x 100 мл) та насиченим сольовим розчином (50мл). Органічну фазу сушили над безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували в вакуумі отримуючи сиру жовту олію. Сирий залишок завантажували у вигляді олії у попередньо урівноважений гексанами силікагелевий картридж Isco 220 г, та колбу промивали мінімумом ДХМ та додавали також до колонки. Градієнт елювання від 100% гексанів до 3:1 гексани:EtOAc понад 3 об'єми колонки, потім утримували 3:1 гекс:EtOAc понад 3 об'єми колонки, потім 2:1 гекс:EtOAc щодо 3 об'ємів колонки. Подібні фракції з продуктом об'єднували та концентрували в вакуумі, отримуючи бажаний матеріал у вигляді світло-жовтої олії: 6,44 г (87,0 % вихід). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,86 - 5,76 (м, 1H), 4,44 - 4,29 (м, 2H), 2,63 (дд, J=17,7, 2,8 Гц, 1H), 2,59 - 2,38 (м, 2H), 2,30 - 2,16 (м, 3H), 2,16 - 2,04 (м, 1H), 1,86 (дт, J=13,7, 2,9 Гц, 1H).

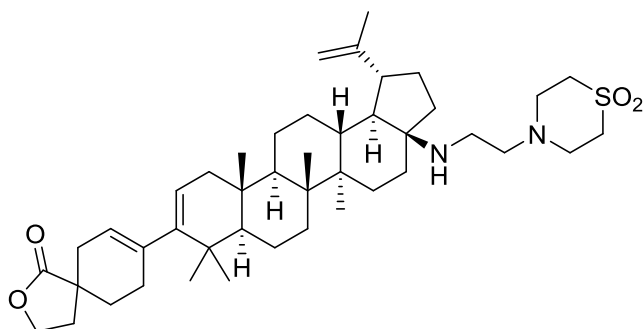
Стадія 4. в 250 мл круглодонній колбі, оснащений зворотним холодильником об'єднували 1-оксо-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-8-іл трифлуорметансульфонат (6,43 г, 21,4 ммоль), калію ацетат (5,25 г, 53,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (5,71 г, 22,5 ммоль) та PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ (0,529 г, 0,642 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (100 мл). Суміш прокачували

азотом та нагрівали до 70 °C протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі до приб. 25 мл загального об'єму та розбавляли етилацетатом (300 мл) та водою (150 мл). Суміш струшували, та фази розділяли. Органічну фазу знову промивали водою (100 мл) та потім насиченим сольовим розчином (100 мл). Органічну фазу сушили над безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували в вакуумі до темно-червоного залишку. Сиру суміш розчиняли в мінімумі ДХМ та завантажували в попередньо урівноважений силікагелевий картридж гексанами Isco 220 г силікагелевий картридж. Градієнт елювання від 100% гексанів до 20% етилацетату в гексанах понад 10 об'ємів колонки, потім утримували 20% етилацетат в гексанах протягом 6 об'ємів колонки, потім градієнт до 15% етилацетату в гексанах понад 2 об'єми колонки, потім утримували 25% етилацетат в гексанах протягом 6 об'ємів колонки. Фракції з продуктом об'єднували та концентрували в вакуумі, отримуючи бажаний матеріал у вигляді білої пінної твердої речовини=4,94 г (83,0% вихід). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6,60 - 6,49 (м, 1H), 4,39 - 4,22 (м, 2H), 2,50 (д, J=17,6 Гц, 1H), 2,40 (дд, J=18,1, 3,9 Гц, 1H), 2,21 - 2,01 (м, 4H), 1,85 (тд, J=12,3, 5,5 Гц, 1H), 1,73 - 1,62 (м, 1H), 1,29 (с, 12H).

Приклад A20. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-(піридин-2-ілоксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

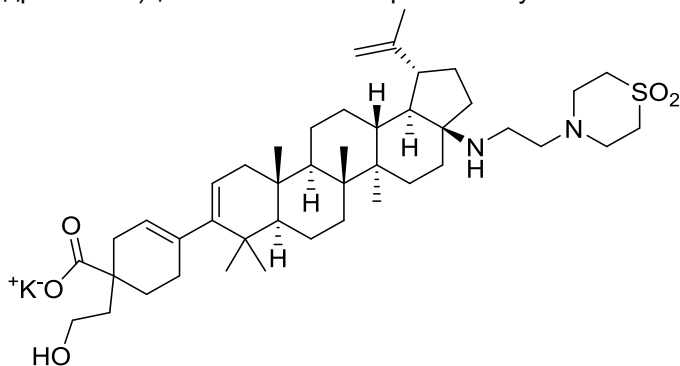


Стадія 1. Отримання 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-1-ону.



В 150 мл хімічній скляній ємності високого тиску з магнітною мішалкою об'єднували (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл трифлуорметансульфонат (2,00 г, 2,78 ммоль) з 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-1-оном (0,851 г, 3,06 ммоль) та пре-каталізатор Бухвальду 13 (0,131 г, 0,167 ммоль). Ємність герметично закривали гумовою мембраною. Голку вставляли в мембрану, та ємність декілька разів відкачували та потім продували азотом в вакуумній сушильній шафі при к.т. чотири рази понад 15 хв. періоду. До продукції азотом реакційної колби додавали безводний ТГФ (40 мл) та додавали свіже отриманий, продутий азотом водний 0,5 М K_3PO_4 (13,9 мл, 6,95 ммоль). Ємність герметично закривали, та отриманий в результаті жовтий розчин перемішували при 80 °C протягом 20,5 год. Суміш темніла до дуже темно-зеленого кольору після 30 хв. нагрівання, та після 20,5 год. Нагрівання отримували майже безбарвну біфазну суміш. Суміш розбавляли EtOAc (150 мл) та промивали насиченим водним розчином натрію бікарбонату (50 мл x 2) та потім насиченим сольовим розчином (50 мл). Об'єднаний водний шар екстрагували 2x100 мл хлороформа, та органічні фази об'єднували, сушили над безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували до світло-жовтої пінної твердої речовини. Сирий жовтий матеріал завантажували в мінімум ДХМ в попередньо урівноважений гексанами силікагелевий картридж Isco 80 г. Градієнт елювання від 100% гексанів до 1:1 гексани:EtOAc понад 2 об'єми колонки, утримували 1:1 гексани:EtOAc протягом 3 об'ємів колонки, потім градієнт 1:1 гексани:EtOAc до 1:4 гекс:EtOAc понад 8 об'ємів колонки, потім утримували 1:4 гексани:EtOAc протягом 10 об'ємів колонки. Фракції з продуктом об'єднували та концентрували в вакуумі, отримуючи майже білу склоподібну тверду речовину: 1,63 г (81,0% вихід). PX-MC $m/z=721,6$ ($M+H^+$), час утримання 2,404 хв. (Спосіб PX-MC 17). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 5,41 - 5,30 (м, 1H), 5,22 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,70 (ш с, 1H), 4,42 - 4,27 (м, 2H), 3,19 - 2,97 (м, 8H), 2,78 - 2,53 (м, 4H), 2,52 - 2,32 (м, 2H), 2,29 - 2,10 (м, 4H), 2,04 - 1,75 (м, 6H), 1,69 (с, 4H), 1,66 - 1,54 (м, 4H), 1,53 (ш с, 1H), 1,45 (ш с, 4H), 1,40 - 1,32 (м, 2H), 1,32 - 1,13 (м, 5H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (ш с, 1H), 0,99 (ш с, 5H), 0,95 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,88 (с, 3H).

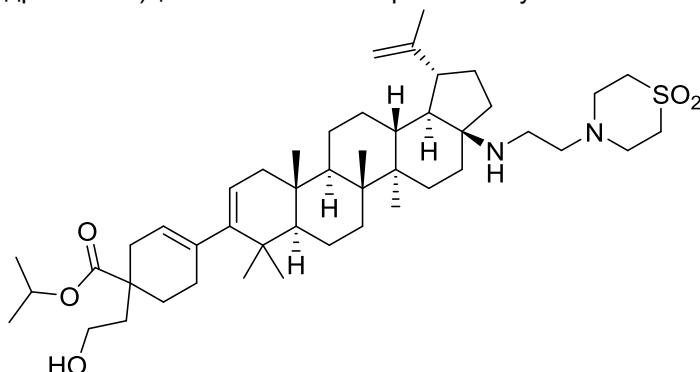
Стадія 2. Отримання калію 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-гідроксіетил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



В 250 мл круглодонній колбі, оснащений зворотним холодильником, об'єднували 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-1-он (1,61 г, 2,23 ммоль) з калію карбонатом (1,54 г, 11,2 ммоль) в суміші з MeOH (20 мл) та ТГФ (20 мл). Отриману в результаті суміш нагрівали до 70°C на олійній бані протягом 2,5 год. Розчинник видаляли в

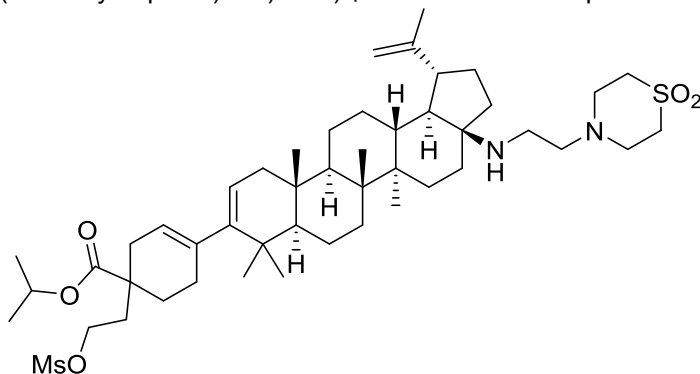
вакуумі, отримуючи твердий коричневий залишок, який переносили на наступну стадію без додаткових маніпуляцій. РХ-МС $m/z=739,5$ ($M+H^+$), час утримання 1,852 хв. (Спосіб РХ-МС 18).

Стадія 3. Отримання ізопропіл 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-гідроксіетил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



В 250 мл круглодонній колбі, оснащентій зворотним холодильником, об'єднували, сиру реакційну суміш зі стадії 2, яка містить калію 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-гідроксіетил)циклогекс-3-енкарбоксилат (1,73 г, 2,23 ммоль) з калію карбонатом (1,543 г, 11,17 ммоль) в суміші з ацетонітрилу (20 мл) та ДМФ (20 мл). До суміші додавали 2-йодпропан (4,46 мл, 44,7 ммоль). Отриману в результаті суспензію перемішували при 80 °С протягом 2,5 год. Суміш концентрували в вакуумі до залишку. Додавали етилацетат (120 мл) та воду (100 мл), та суміш струшували, та фази розділяли. Органічну фазу промивали двічі водою (2 x 50 мл) та потім насиченим сольовим розчином (20 мл). Світло-жовту органічну фазу сушили над безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували в вакуумі до залишку. Речовину завантажували в ДХМ в Іско 120 г силікагелевий картридж, який попередньо урівноважували ДХМ. Градієнт елювання від 100% ДХМ до 19:1 ДХМ:MeOH понад 6 об'ємів колонки, утримували 19:1 ДХМ:MeOH протягом 8 об'ємів колонки. Об'єднані фракції з продуктом концентрували в вакуумі до бежевої піни: 1,55 г (89% вихід за 2 стадії). РХ-МС $m/z=781,5$ ($M+H^+$), час утримання 2,873 хв. (Спосіб РХ-МС 19). 1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,04 (дт, J=12,4, 6,1 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,73 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,16 - 2,97 (м, 7H), 2,75 - 2,54 (м, 4H), 2,54 - 2,42 (м, 1H), 2,28 - 2,16 (м, 1H), 2,13 (дд, J=12,1, 6,5 Гц, 1H), 2,07 - 1,91 (м, 4H), 1,89 - 1,75 (м, 4H), 1,71 (с, 3H), 1,70 - 1,62 (м, 2H), 1,62 - 1,49 (м, 5H), 1,49 - 1,39 (м, 4H), 1,39 - 1,29 (м, 3H), 1,29 - 1,22 (м, 7H), 1,22 - 1,11 (м, 2H), 1,08 (с, 6H), 1,01 - 0,95 (м, 6H), 0,94 - 0,90 (м, 3H), 0,88 (с, 3H).

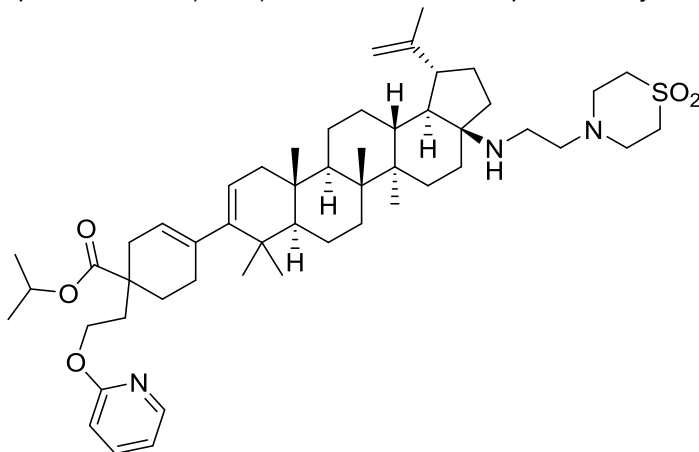
Стадія 4. Отримання ізопропіл 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-((метилсульфоніл)оксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



Ізопропіл 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-гідроксіетил)циклогекс-3-енкарбоксилат (0,800 г, 1,02 ммоль) розчиняли в суміші триетиламіну (5 мл) та ДХМ (5 мл). Прозору суміш охолоджували на крижаній бані та до неї

повільно додавали розчин метансульфонового ангідрида (0,446 г, 2,56 ммоль) в ДХМ (3 мл). Безбарвний розчин ставав світло-жовтого кольору, переходячи до темно-оранжевого та в кінці до коричневого протягом проходження реакції. Коричневу суміш перемішували при 0 °С протягом 4 год. та потім концентрували в вакуумі до залишку без нагрівання. Сирий залишок розбавляли EtOAc (100 мл) та промивали 5% водним NaHCO₃ (2 x 20 мл), водою (20 мл) та насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічну фазу сушили над безводним магнію сульфатом, фільтрували та концентрували в вакуумі, отримуючи червонувато/коричневу піну. Сиру речовину завантажували в мінімум ДХМ в 80 г Isco силікагелевий картридж, який попередньо урівнювали гексанами. Градієнт елюювання від 100% гексанів до 3:2 гексани:ацетон понад 3 об'єми колонки, утримували 3:2 гексани:ацетон протягом 10 об'ємів колонки. Бажані фракції з продуктом об'єднували та концентрували в вакуумі, отримуючи жовту піну: 667 мг (76,0% вихід). РХ-МС m/z=859,6 (M+H⁺), час утримання 3,160 хв. (Спосіб РХ-МС 19). ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,33 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,04 (дт, J=12,2, 6,3 Гц, 1H), 4,75 (ш с, 1H), 4,63 (ш с, 1H), 4,29 (т, J=7,0 Гц, 1H), 3,72 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,25 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 3,08 (ш с, 6H), 3,01 (с, 2H), 2,83 (с, 1H), 2,77 - 2,54 (м, 4H), 2,49 (ш с, 1H), 2,30 - 2,09 (м, 3H), 2,09 - 1,95 (м, 4H), 1,95 - 1,76 (м, 4H), 1,72 (ш с, 3H), 1,66 (дд, J=14,3, 7,2 Гц, 3H), 1,61 - 1,50 (м, 5H), 1,50 - 1,38 (м, 5H), 1,33 (т, J=13,1 Гц, 3H), 1,29 - 1,21 (м, 7H), 1,18 - 1,03 (м, 6H), 1,00 (ш с, 3H), 0,97 (д, J=7,3 Гц, 3H), 0,93 (д, J=5,4 Гц, 3H), 0,88 (с, 3H).

Стадія 5. Отримання ізопропіл 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-(піридин-2-ілоксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.

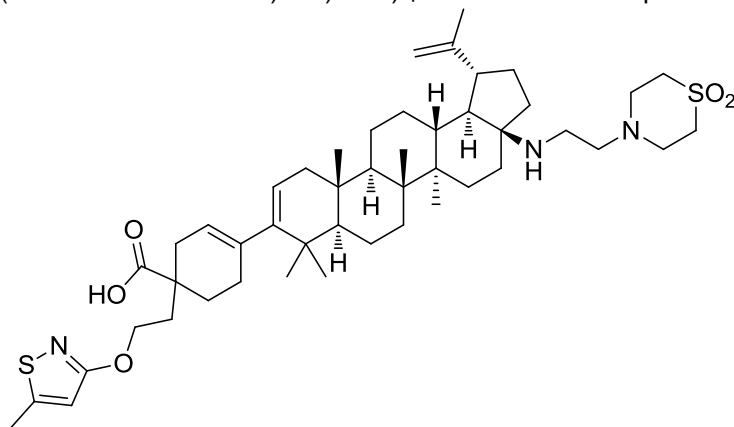


В 1 мензурці з PTFE закручуваною кришкою об'єднували піридин-2-ол (0,0190 г, 0,204 ммоль) та ізопропіл 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-(метилсульфоніл)оксі)етил)циклогекс-3-енкарбоксилат (0,0250 г, 0,0290 ммоль) в безводного ДМФ (0,5 мл). До суміші додавали NaHMDS, 1,0М в ТГФ (0,175 мл, 0,175 ммоль) з перемішуванням. Отриману в результаті світло-жовту суміш нагрівали до 50 °С та перемішували протягом 3 днів. Сиру суміш чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (Спосіб препаративної ВЕРХ 6). Таким чином, виділяли бажаний матеріал (0,00940 г, з 29,7 % виходом) у вигляді білої твердої речовини, ТФО сіль. РХ-МС m/z=858,6 (M+H⁺), час утримання 1,627 хв. (Спосіб РХ-МС 16).

Стадія 6. в 1 мензурці з PTFE закручуваною кришкою об'єднували ізопропіл 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-(піридин-2-ілоксі)етил)циклогекс-3-енкарбоксилат, ТФО сіль (0,00940 г, 8,65 мкмоль) з 1,0 М водним літію гідроксидом (0,087 мл, 0,087 ммоль) та суміш з ТГФ (0,3 мл) та MeOH (0,3 мл). Отриману в результаті суміш перемішували при 75 °С протягом 48 год. Сиру суміш чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (Спосіб препаративної ВЕРХ 6). Фракцію, яка містить бажаний матеріал, концентрували в вакуумі, отримуючи названу сполуку у вигляді білої склоподібної твердої речовини (0,0035 г 33% вихід). РХ-МС m/z=816,5 (M+H⁺), час утримання 2,182 хв. (Спосіб РХ-МС 17). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з CDCl₃ та CD₃OD, CD₃OD блок) δ 8,07 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 6,90 (т, J=6,1 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,33 (ш с, 1H), 5,18 (д,

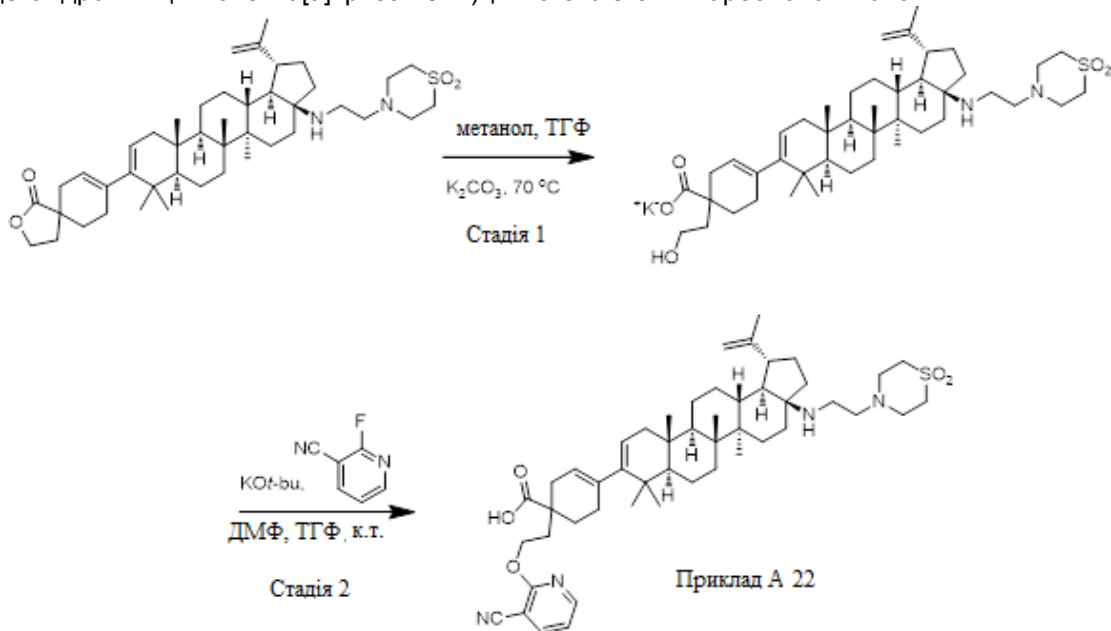
J=5,6 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,34 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,24 (ш с, 3H), 3,21 - 3,13 (м, 3H), 3,12 - 2,96 (м, 4H), 2,84 - 2,72 (м, 1H), 2,60 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,26 - 1,96 (м, 10H), 1,87 - 1,70 (м, 6H), 1,69 - 1,59 (м, 3H), 1,57 (ш с, 2H), 1,53 - 1,43 (м, 5H), 1,40 (ш с, 1H), 1,39 - 1,22 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,11 (ш с, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,04 - 0,99 (м, 1H), 0,97 (ш с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

- 5 Приклад A21. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-((5-метилізотіазол-3-іл)оксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

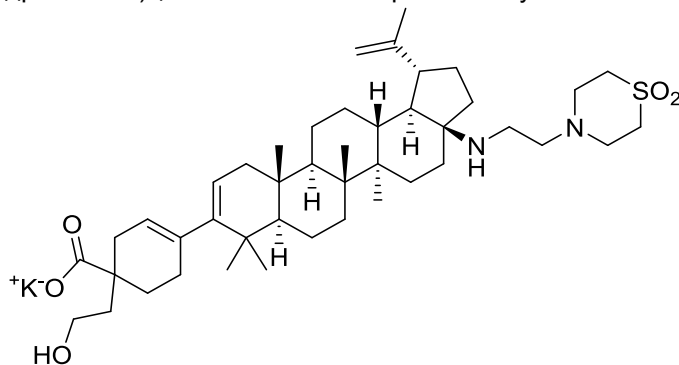


- 10 Названу сполуку отримували за такими самими процедурами, які використовували в отриманні 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-(піридин-2-ілоксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти, за винятком того, що 5-метилізотіазол-3-ол (0,023 г, 0,204 ммоль) використовували замість піридин-2-олу на стадії 5. Таким чином, отримували названу сполуку у вигляді білої склоподібної твердої речовини (0,0027 г, 8,3 % об'єднували yield for Стадії 5 та 6). РХ-МС m/z=836,5 (M+H⁺), час утримання 2,394 хв. (Спосіб РХ-МС 17). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з CDCl₃ та CD₃OD, CD₃OD блок) δ 5,32 (ш с, 1H), 5,18 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,36 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,75 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,27 - 3,12 (м, 8H), 3,12 - 2,94 (м, 5H), 2,78 (тд, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 2,58 (д, J=16,1 Гц, 1H), 2,25 - 1,95 (м, 11H), 1,92 - 1,70 (м, 8H), 1,70 - 1,59 (м, 3H), 1,59 - 1,39 (м, 9H), 1,39 - 1,24 (м, 3H), 1,22 (с, 1H), 1,18 - 1,04 (м, 7H), 0,97 (д, J=2,7 Гц, 3H), 0,92 (ш с, 3H), 0,90 (с, 3H).

- 15 Приклад A22. Отримання 1-(2-((3-ціанопіридин-2-іл)оксі)етил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



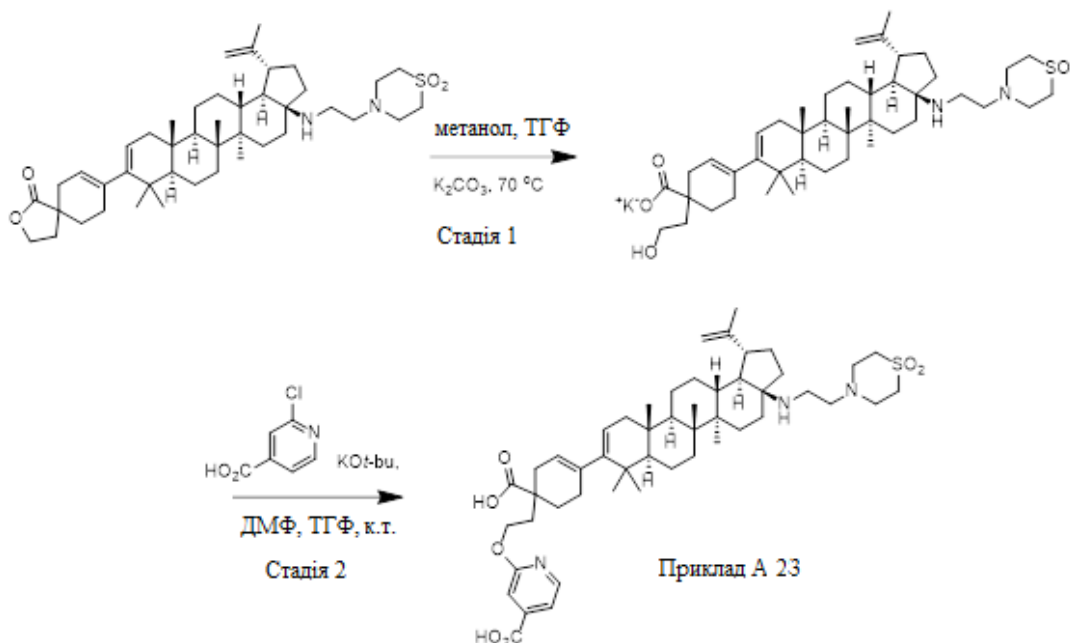
Стадія 1. Отримання калію 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-гідроксіетил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



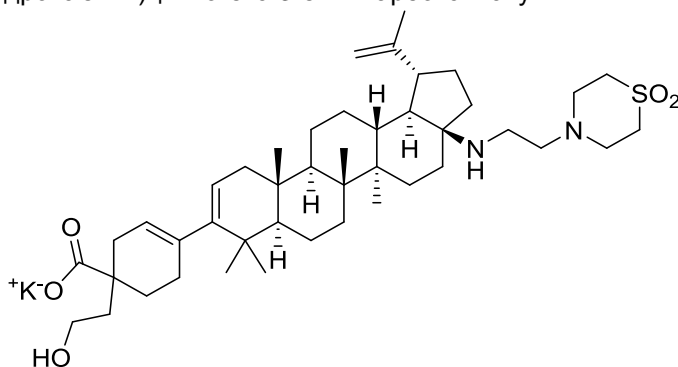
В 50 мл круглодонній колбі, оснащентій зворотним холодильником, об'єднували 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-1-он (0,700 г, 0,971 ммоль) з калію карбонатом (1,34 г, 9,71 ммоль) в суміші з MeOH (10 мл) та ТГФ (15 мл). Отриману в результаті суміш нагрівали до кип'ятіння зі зворотним холодильником в 85 °С олійній бані протягом 24 год. Суміші давали охолонути до к.т., потім додавали ДХМ, та отриману в результаті суміш фільтрували, щоб видалити білі тверді речовини. Розчинник видаляли в вакуумі, та залишок сушили в вакуумній сушильній шафі при 50 °С протягом ночі, отримуючи бажаний матеріал у вигляді білого порошку (0,940 г, 125% вихід). Масовий ступінь вилучення показав, що речовина мала приблизно 80% чистоту із залишком у вигляді надлишку калійної солі. Дану речовину використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки. РХ-МС m/z=739,5 (M+H⁺), час утримання 1,852 хв. (Спосіб РХ-МС 17).

Стадія 2. До сирого порошкоподібного продукту зі стадії 1, яка містить приб. 80% за масою калію 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-гідроксіетил)циклогекс-3-енкарбоксилату (0,025 г, 0,026 ммоль), додавали 2-флуорнікотинітрил (0,016 г, 0,129 ммоль), безводний ДМФ (0,4 мл) та безводний ТГФ (0,3 мл), отримуючи світлу каламутну жовту суміш. До суміші додавали калію трет-бутоксид, 1,0М в ТГФ (0,103 мл, 0,103 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 2 год., та потім додавали додатковий 6-флуорпіколінітрил (0,032 г, 0,258 ммоль) та калію трет-бутоксид, 1,0М в ТГФ (0,206 мл, 0,206 ммоль) та більше ДМФ (0,2 мл), та суміш перемішували протягом додаткової 1 год. Сиру суміш чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (Спосіб препаративної ВЕРХ 7). Названу сполуку, таким чином, отримували у вигляді світло-жовтого порошку (0,0086 г, з 25% виходом) у вигляді ТФО солі. РХ-МС m/z=841,6 (M+H⁺), час утримання 2,289 хв. (Спосіб РХ-МС 17). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з CDCl₃ та CD₃OD, CD₃OD блок) δ 8,34 (дд, J=4,2, 1,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,1, 5,1 Гц, 1H), 5,40 - 5,28 (м, 1H), 5,17 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,80 (ш с, 1H), 4,71 (ш с, 1H), 4,39 - 4,31 (м, 1H), 3,28 - 3,12 (м, 7H), 3,09 (ш с, 2H), 3,01 (ш с, 2H), 2,82 (ш с, 1H), 2,61 (д, J=17,4 Гц, 1H), 2,25 - 1,96 (м, 10H), 1,86 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,78 - 1,68 (м, 5H), 1,67 - 1,53 (м, 5H), 1,53 - 1,38 (м, 6H), 1,38 - 1,24 (м, 3H), 1,19 - 1,03 (м, 8H), 1,03 - 0,82 (м, 9H).

Приклад А23. Отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-ілетоксі)ізонікотинової кислоти.



Стадія 1. Отримання калію 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-гідроксіетил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилату.



В 50 мл круглодонній колбі, оснащєній зворотним холодильником, об'єднували 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-2-оксаспіро[4,5]дек-7-ен-1-он (0,700 г, 0,971 ммоль) з калію карбонатом (1,34 г, 9,71 ммоль) в суміші з MeOH (10 мл) та ТГФ (15 мл). Отриману в результаті суміш нагрівали до кип'ятіння зі зворотним холодильником в 85 °C олійній бані протягом 24 год. Суміші давали охолонути до к. т., потім додавали ДХМ, та отриману в результаті суміш фільтрували, щоб видалити білі тверді речовини. Розчинник видаляли в вакуумі, та залишок сушили в вакуумній сушильній шафі при 50 °C протягом ночі, отримуючи бажаний матеріал у вигляді білого порошку (0,940 г, 125% вихід). 0,9155 г даної речовини розчиняли з перемішуванням в 10 мл 9:1 ДХМ:MeOH, та дану суспензію (солі не розчинялися) завантажували на невеликий 40 мл силікагелевий шар в 60 мл ліжку Бюхнера зі склоподібною фритою. Речовину елюювали 400 мл 9:1 ДХМ:MeOH. Значна частина оранжевого кольору асоціювалася з домішками, продукт залишався за силікагелем. Концентрування в вакуумі давало рожеву/білу тверду речовину, яку поміщали в вакуумну сушильну шафу при 45 °C на декілька годин. Бажаний матеріал, таким чином, отримували у вигляді білого порошку (0,5082 г, 69,4% вихід). РХ-МС m/z=739,6 (M+H⁺), час утримання 1,978 хв. (Спосіб РХ-МС 21).

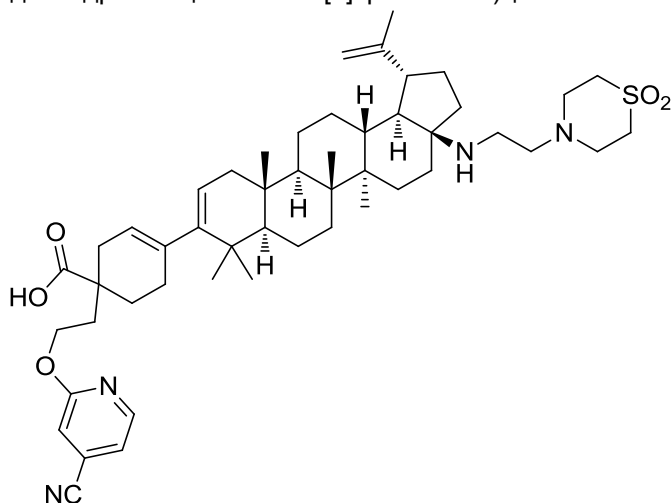
Стадія 2. До очищеного продукту зі стадії 1 калію 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-гідроксіетил)циклогекс-3-енкарбоксилату (0,025 г, 0,032 ммоль) додавали 2-хлорізоніотинову кислоту (0,025 г, 0,161 ммоль) з наступним

додаванням безводного ДМФ (0,35 мл). До суміші додавали калію трет-бутоксид, 1,0М в ТГФ (0,322 мл, 0,322 ммоль). Суміш ставала світло-жовтою та каламутною з суспендованою твердою речовиною при додаванні основи. Суміш перемішували при к.т. протягом 70 год. Реакційну суміш гасили шляхом додавання 3 крапель оцтової кислоти. Потім додавали 0,5 мл

5

Приклад A24. Отримання 1-(2-((4-ціанопіридин-2-іл)оксі)етил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

10

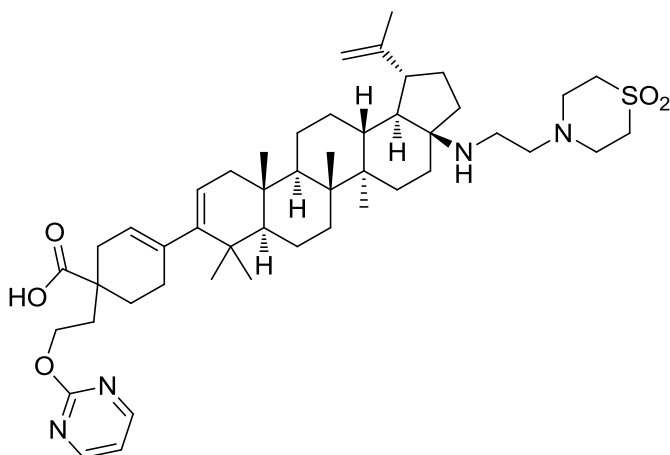


Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-ілетоксі)ізонікотинової кислоти, за винятком того, що в представленому випадку 2-флуорізонікотинонїтрил (0,020 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислоти, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ, використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названу сполуку виділяли у вигляді світло жовтої твердої речовини (0,0133 г, 36,0 % вихід), ТФО сіль. РХ-МС $m/z=841,6$ ($M+H^+$), час утримання 1,689 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 8,28 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=5,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,33 (ш с, 1H), 5,17 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,47 - 4,39 (м, 2H), 3,28 - 3,04 (м, 9H), 3,04 - 2,96 (м, 2H), 2,86 - 2,74 (м, 1H), 2,59 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 2,24 - 1,95 (м, 11H), 1,89 - 1,74 (м, 3H), 1,73 (с, 4H), 1,68 - 1,42 (м, 10H), 1,42 - 1,29 (м, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,11 (ш с, 2H), 1,08 (с, 4H), 0,96 (д, $J=2,4$ Гц, 3H), 0,92 (д, $J=2,9$ Гц, 3H), 0,90 (с, 3H).

25

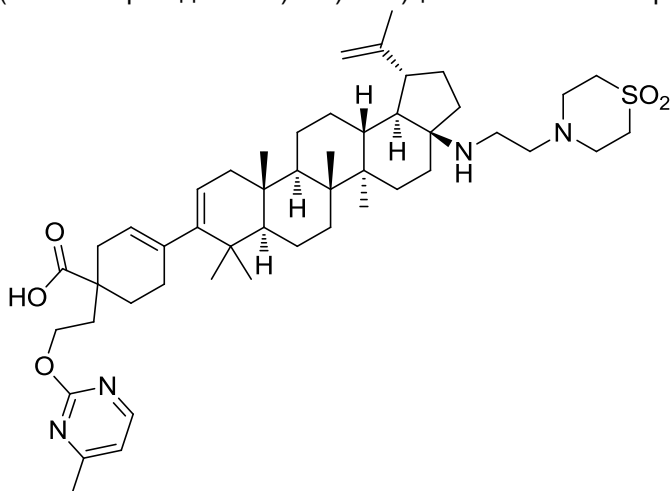
Приклад A25. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-(піримідин-2-ілоксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.

30



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислоти, за винятком того, що в представленому випадку 2-бромпіримідин (0,026 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислоти, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ, використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названу сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (0,0056 г, 14,2 % вихід), ТФО сіль. РХ-МС $m/z=817,6$ ($M+H^+$), час утримання 1,547 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 8,50 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,35 (дд, $J=14,7$, 2,9 Гц, 1H), 5,25 - 5,14 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,50 - 4,44 (м, 1H), 4,38 - 4,31 (м, 1H), 3,27 - 2,98 (м, 10H), 2,84 - 2,75 (м, 1H), 2,64 - 2,58 (м, 1H), 2,25 - 1,96 (м, 10H), 1,89 - 1,75 (м, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,69 - 1,53 (м, 5H), 1,53 - 1,25 (м, 8H), 1,15 (д, $J=2,9$ Гц, 3H), 1,11 (ш с, 2H), 1,08 (с, 3H), 1,03 - 0,84 (м, 9H).

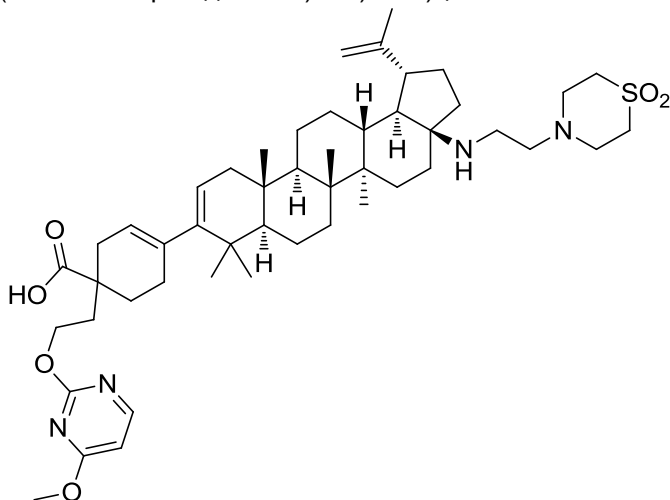
Приклад А26. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-((4-метилпіримідин-2-іл)оксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислоти, за винятком того, що в представленому випадку 2-хлор-4-метилпіримідин (0,021 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислоти, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названу сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (0,0056 г, 14,2 % вихід) ТФО сіль. РХ-МС $m/z=831,7$ ($M+H^+$), час утримання 1,550 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 8,21 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,40 - 5,34 (м, 1H), 5,23 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,41 - 4,27 (м, 2H), 3,30 - 3,05 (м, 10H), 3,01 (д,

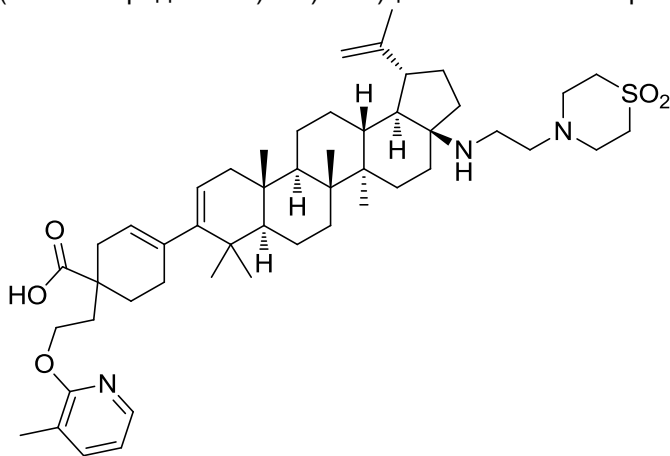
J=3,4 Гц, 2H), 2,81 (тд, J=11,2, 4,9 Гц, 1H), 2,49 - 2,33 (м, 2H), 2,27 - 1,98 (м, 10H), 1,93 - 1,81 (м, 2H), 1,81 - 1,74 (м, 2H), 1,72 (с, 4H), 1,69 - 1,40 (м, 12H), 1,38 - 1,34 (м, 1H), 1,21 - 1,03 (м, 9H), 1,02 - 0,86 (м, 8H).

Приклад А27. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-((4-метоксипіримідин-2-іл)оксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислоти, за винятком того, що в представленому випадку 2-хлор-4-метоксипіримідин (0,023 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислота, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названу сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (0,0116 г, 28,8 % вихід) ТФО сіль. РХ-МС m/z=847,7 (M+H⁺), час утримання 1,525 хв. (Спосіб РХ-МС 20). ¹H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з CDCl₃ та CD₃OD, CD₃OD блок) δ 7,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,40 - 5,33 (м, 1H), 5,23 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,41 - 4,29 (м, 2H), 3,27 - 2,97 (м, 12H), 2,81 (тд, J=11,2, 4,9 Гц, 1H), 2,43 - 2,33 (м, 1H), 2,28 - 1,98 (м, 10H), 1,92 - 1,81 (м, 2H), 1,80 - 1,73 (м, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,70 - 1,40 (м, 12H), 1,38 - 1,34 (м, 1H), 1,16 (с, 3H), 1,15 - 1,09 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 1,00 (д, J=3,2 Гц, 3H), 0,96 (д, J=7,6 Гц, 3H), 0,91 (с, 3H).

Приклад А28. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-((3-метилпіридин-2-іл)оксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислоти, за

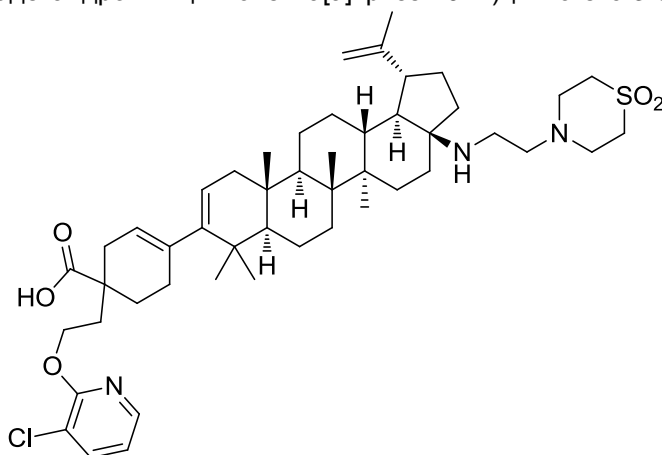
вийнятом того, що в представленому випадку 2-флуор-3-метилпіридин (0,018 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислота, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названу сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (0,0262 г, 74,7 % вихід) ТФО сіль. РХ-МС $m/z=830,7$ ($M+H^+$), час утримання 1,707 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 7,89 (дд, $J=5,1$, 1,2 Гц, 0,35H), 7,44 (дд, $J=7,1$, 1,0 Гц, 0,35H), 7,42 - 7,37 (м, 0,65H), 7,22 (дд, $J=6,5$, 1,3 Гц, 0,65H), 6,81 (дд, $J=7,0$, 5,3 Гц, 0,35H), 6,29 (т, $J=6,7$ Гц, 0,65H), 5,39 - 5,30 (м, 1H), 5,23 (д, $J=4,9$ Гц, 0,65H), 5,18 (д, $J=4,6$ Гц, 0,35H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,41 - 4,29 (м, 2H), 3,27 - 2,98 (м, 12H), 2,81 (тд, $J=11,1$, 4,6 Гц, 1H), 2,43 - 2,33 (м, 1H), 2,30 - 2,07 (м, 10H), 2,07 - 1,94 (м, 4H), 1,92 - 1,73 (м, 4H), 1,72 (с, 3H), 1,69 - 1,40 (м, 12H), 1,38 - 1,34 (м, 1H), 1,20 - 1,05 (м, 9H), 1,02 - 0,86 (м, 9H).

Приклад A29.

Отримання

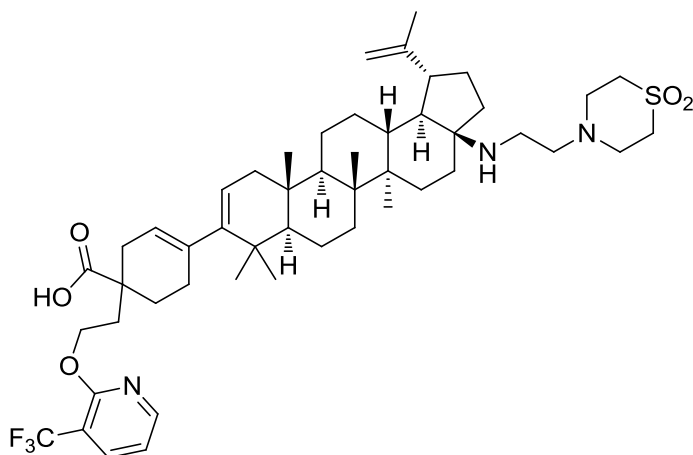
1-(2-((3-хлорпіридин-2-іл)оксі)етил)-4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



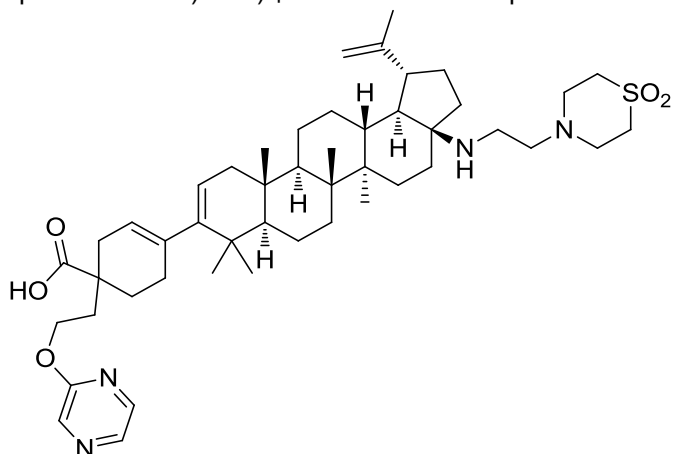
Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислоти, за вийнятом того, що в представленому випадку 3-хлор-2-флуорпіридин (0,021 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислота, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названу сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (0,0156 г, 42,7 % вихід) ТФО сіль. РХ-МС $m/z=850,6$ ($M+H^+$), час утримання 1,770 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 7,99 (дд, $J=4,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 6,86 (дд, $J=7,6$, 4,9 Гц, 1H), 5,33 (ш с, 1H), 5,17 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,45 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,27 - 2,98 (м, 12H), 2,80 (тд, $J=11,1$, 4,8 Гц, 1H), 2,60 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 2,25 - 1,95 (м, 10H), 1,90 - 1,74 (м, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,68 - 1,42 (м, 10H), 1,40 (ш с, 1H), 1,38 - 1,29 (м, 2H), 1,29 - 1,23 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,12 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 1,08 (с, 3H), 0,99 - 0,84 (м, 9H).

Приклад A30. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-((3-(трифлуорметил)піридин-2-іл)оксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



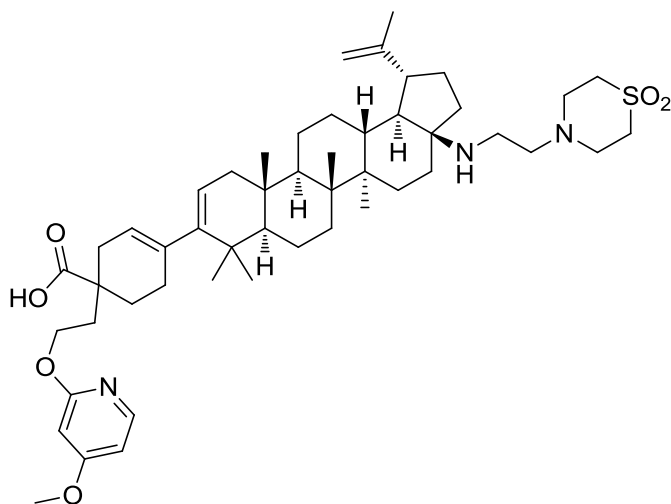
Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислота, за винятком того, що в представленому випадку 2-хлор-3-(трифлуорметил)піридин (0,029 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислоти, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ, використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названу сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (0,0020 г, 4,9 % вихід) ТФО сіль. РХ-МС $m/z=884,6$ ($M+H^+$), час утримання 1,810 хв. (Спосіб РХ-МС 20).

Приклад А31. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-(піразин-2-ілоксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



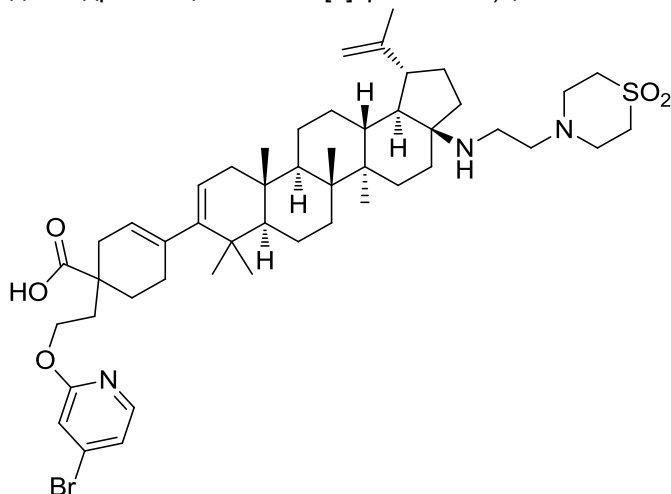
Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислоти, за винятком того, що в представленому випадку 2-хлорпіразин (0,018 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислоти, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ, використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названу сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (0,0102 г, 28,2 % вихід), ТФО сіль. РХ-МС $m/z=817,6$ ($M+H^+$), час утримання 1,592 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 8,16 - 8,08 (м, 2H), 8,05 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,33 (ш с, 1H), 5,18 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (ш с, 1H), 4,44 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,27 - 3,13 (м, 7H), 3,13 - 3,05 (м, 3H), 3,05 - 2,95 (м, 2H), 2,86 - 2,74 (м, 1H), 2,60 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,25 - 1,96 (м, 10H), 1,89 - 1,81 (м, 1H), 1,81 - 1,74 (м, 2H), 1,73 (с, 4H), 1,65 - 1,42 (м, 10H), 1,40 (ш с, 1H), 1,38 - 1,24 (м, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,11 (ш с, 2H), 1,08 (с, 3H), 1,01 - 0,86 (м, 9H).

Приклад А32. Отримання 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)-1-(2-((4-метоксипіридин-2-іл)оксі)етил)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислоти, за винятком того, що в представленому випадку 2-бром-4-метоксипіридин (0,030 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислоти, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названа сполука представляла собою одну з двох сполук, які виділяли з даної реакції. Речовину отримували у вигляді білої твердої речовини (0,0068 г, 18,3 % вихід) ТФО сіль. РХ-МС $m/z=846,7$ ($M+H^+$), час утримання 1,335 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 7,97 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=6,6$, 2,2 Гц, 1H), 6,59 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,42 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,27 - 3,04 (м, 10H), 3,01 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 2,86 - 2,76 (м, 1H), 2,67 - 2,57 (м, 1H), 2,27 - 2,15 (м, 3H), 2,15 - 1,96 (м, 8H), 1,85 (тд, $J=12,2$, 3,3 Гц, 1H), 1,81 - 1,73 (м, 2H), 1,72 (с, 4H), 1,66 - 1,38 (м, 10H), 1,38 - 1,28 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,12 (ш с, 2H), 1,07 (с, 3H), 1,01 - 0,85 (м, 9H).

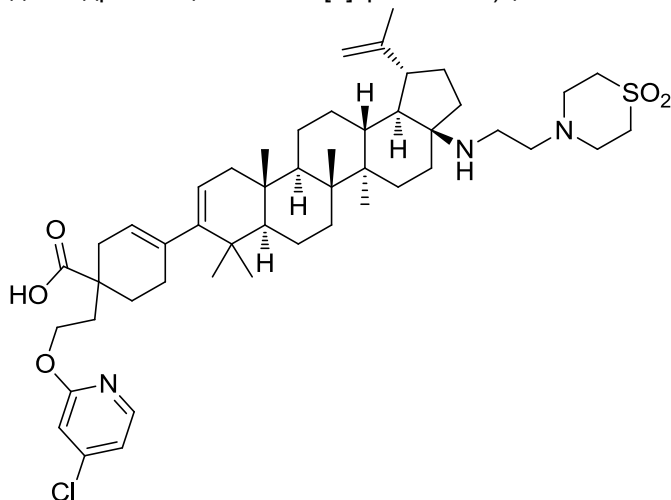
Приклад А33. Отримання 1-(2-((4-бромпіридин-2-іл)оксі)етил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислоти, за винятком того, що в представленому випадку 2-бром-4-метоксипіридин (0,030 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислоти, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ, використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названа сполука представляла собою одну з двох сполук, які виділяли з даної реакції. Речовину отримували у вигляді білої твердої речовини (0,0045 г, 12,2 % вихід), ТФО сіль. РХ-МС

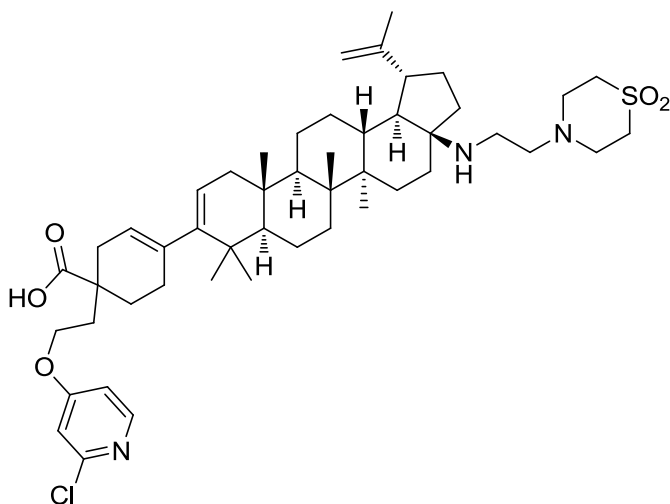
$m/z=894,5$ ($M+H^+$), час утримання 1,672 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 8,09 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J=5,9, 2,2$ Гц, 1H), 5,33 (ш с, 1H), 5,21 - 5,15 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,16 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,27 - 2,98 (м, 12H), 2,84 - 2,74 (м, 1H), 2,60 (дд, $J=18,7, 2,8$ Гц, 1H), 2,24 - 1,96 (м, 11H), 1,87 - 1,74 (м, 3H), 1,73 (с, 4H), 1,68 - 1,55 (м, 4H), 1,55 - 1,38 (м, 7H), 1,38 - 1,25 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,14 - 1,10 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,01 - 0,96 (м, 3H), 0,96 - 0,91 (м, 3H), 0,90 (с, 3H).

Приклад А34. Отримання 1-(2-((4-хлорпіридин-2-іл)оксі)етил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-ілетоксі)ізонікотинової кислоти, за винятком того, що в представленому випадку 2,4-дихлорпіридин (0,024 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислоти, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ, використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названа сполука представляла собою одну з двох сполук, яку виділяли з даної реакції. Речовину отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,0143 г, 38,7 % вихід), ТФО сіль. РХ-МС $m/z=850,6$ ($M+H^+$), час утримання 1,637 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 8,11 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=5,9, 2,2$ Гц, 1H), 5,33 (ш с, 1H), 5,18 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,17 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,27 - 2,98 (м, 12H), 2,80 (тд, $J=11,2, 4,8$ Гц, 1H), 2,60 (д, $J=16,6$ Гц, 1H), 2,26 - 1,97 (м, 11H), 1,89 - 1,74 (м, 3H), 1,72 (с, 4H), 1,67 - 1,38 (м, 11H), 1,38 - 1,27 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,10 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,07 (с, 3H), 0,99 - 0,86 (м, 9H).

Приклад А35. Отримання 1-(2-((2-хлорпіридин-4-іл)оксі)етил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти.



Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, описаній для отримання 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)аміно)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-іл)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагідро-1H-циклопента[а]хризен-9-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)етоксі)ізонікотинової кислота, за винятком того, що в представленому випадку 2,4-дихлорпіридин (0,024 г, 0,161 ммоль) використовували замість 2-хлорізонікотинової кислоти, та також менше калію трет-бутоксиду, 1,0М в ТГФ, використовували в представленому випадку (0,129 мл, 0,129 ммоль). Названа сполука представляла собою одну з двох сполук, яку виділяли з даної реакції. Речовину отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,0168 г, 41,2 % вихід) ТФО сіль. РХ-МС $m/z=850,6$ ($M+H^+$), час утримання 1,809 хв. (Спосіб РХ-МС 20). 1H ЯМР (400МГц, 1:1 суміш з $CDCl_3$ та CD_3OD , CD_3OD блок) δ 8,00 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=5,6, 1,7$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,32 (ш с, 1H), 5,17 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,41 - 4,33 (м, 2H), 3,28 - 2,98 (м, 12H), 2,80 (тд, $J=11,0, 4,6$ Гц, 1H), 2,58 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 2,26 - 1,96 (м, 11H), 1,89 - 1,73 (м, 2H), 1,72 (с, 4H), 1,67 - 1,38 (м, 11H), 1,38 - 1,26 (м, 2H), 1,18 - 1,04 (м, 8H), 1,01 - 0,86 (м, 9H).

АНАЛІЗ КЛІТИННОЇ КУЛЬТУРИ ВІЛ

Клітини. MT-2 клітини та 293T клітини отримували з програми NIH СНІД дослідження та еталонного реагента. Клітинні лінії субкультивували двічі на тиждень в або RPMI 1640 (MT-2), або DMEM (293T, HeLa) середовищах, доповнених 10% інактивованою нагріванням ембріональною телячою сироваткою (FBS), 100 одиниць/мл пеніциліну G та 100 мкг/мл стрептоміцину. DMEM середовище, крім того, було доповнено 10 mM HEPES буфером, pH 7,55, 2 mM L-глутаміном та 0,25 мкг/мл амфотерецином B.

Віруси. NLRepRluc вірус містить Renilla люциферазний маркер замість вірусного nef гена. Провірусна плазміда pNLRepRluc була сконструйована в Bristol-Myers Squibb, починаючи з провірусного NL₄₋₃ клону (В підтип), який отримували з програми NIH СНІД дослідження та еталонного реагента. Батьківський рекомбінантний не мутантного типу (WT) вірус (NLRepRlucP373S) походив з NLRepRluc та містив додаткове заміщення P373 на серин в Gag (в межах SP1 спейсера), найбільш загальна 373 варіація в підтип В. Інші рекомбінантні віруси (A364V, V370A/ Δ T371 та «T332S триплет» (T332S/V362I+ВІЛ-1 протеаза R41G)) генерувалися шляхом сайт-спрямованого мутагенезу плазміди pNLRepRlucP373S для введення таких амінокислотних заміщень в Gag та протеази. Рекомбінантний вірус DNA потім використовували, щоб генерувати вихідні віруси за рахунок трансфекції 293T клітин (набір Lipofectamine PLUS, Invitrogen). Титри вихідних вірусів визначали, використовуючи аналіз кінцевої точки луциферази (Dual-Luciferase® Reporter Assay System, Promega, Milwaukee, WI, USA).

Багатоцільний аналіз сприйнятливості лікарського засобу. Пелети MT-2 клітин інфікували NLRepRlucP373S Gag сайт-спрямованими вірусами, де початкові щеплення репортерних штамів нормалізували, використовуючи еквівалентні сигнали кінцевої точки активності луциферази. Такі клітинно-вірусні суміші повторно суспендували в середовищі, інкубували протягом 1 години при 37°C/CO₂, та додавали до сполуки, яка знаходилась в 96-лункових планшетах з кінцевою клітинною щільністю 10 000 клітини на лунку. Досліджувані сполуки серійно розбавляли в 3-рази в 100% ДМСО, та аналізували при кінцевій концентрації ДМСО 1%. Після 4 - 5 днів інкубування при 37°C/CO₂, вихід вірусу визначали за Renilla активністю луциферази (Dual-Luciferase® Reporter Assay System, Promega). Люмінесценція кінцевої точки детектувалась на Wallac Trilux (PerkinElmer).

Концентрації 50% інгібування (EC₅₀) розраховували, використовуючи експоненціальну

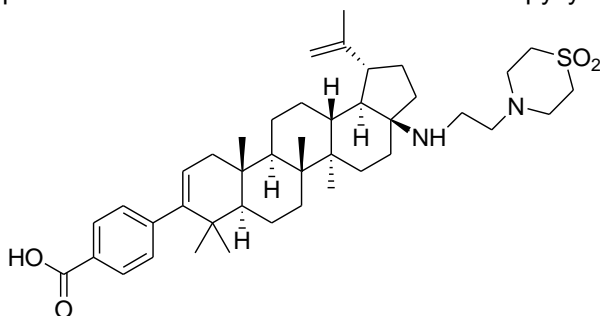
форму рівняння серединного ефекта, де Відсоток інгібування= $1/[1+(EC_{50}/\text{конц. л.з.})^m]$, де m - параметр, який відображає нахил кривої концентрація-відповідь. Фон брали як залишковий сигнал, який спостерігається при інгібуванні при найвищій концентрації контрольного інгібітора протеази, NFV (3 мкМ).

- 5 Концентрації 90% інгібування (EC_{90}) розраховували використовуючи експоненціальну форму рівняння серединного ефекта, де $EC_F = [(F/(100-F))^{1/H} \cdot EC_{50}]$, де H - параметр, який відображає нахил кривої концентрація-відповідь. Фон брали як залишковий сигнал, який спостерігається при інгібуванні при найвищій концентрації контрольного інгібітора протеази, NFV (3 мкМ).

Аналіз клітинної культури ВІЛ

- 10 ВІЛ-1 NL₄₋₃, що експресує Renilla ген люциферази перетворювали на gag V370A/ Δ T371 вірус сайт-спрямованим мутагенезом. A364V представляє собою сайт-спрямований мутант.

T332s/V362I/Pr R41G (NL₄₋₃, B Clade) віруси отримували наступним чином: Відбір за резистентністю ВІЛ-1 штама NL₄₋₄ вірусу з інгібітором дозрівання ВІЛ (MI) сполукою



- 15 починали при EC_{50} для даного вірусу (2 нМ), з двократним зростанням концентрації сполуки інгібітора дозрівання, коли застосовували при кожному пасажі. При пасажі 8 вірус збирали та секвенували. Вибрана популяція вірусу містила Gag амінокислотні заміщення T332S та V362I та R41G заміщення в протеазі. Дані заміщення згодом були введені в NLRepRlucP373, похідний ВІЛ-1 клон NL₄₋₃, модифікований щодо вмісту P373S, найбільш загальні поліморфні заміщення в підтип В в положенні 373, та Renilla гена люциферази, вставленого в nef локус.

Виникнення відібраних заміщень в немутантному типі генотипного фону обговорюється в даному документі:

- Починаючи з немутантного типу вірусу, ВІЛ протеазне R41G заміщення детектувалось в одному з трьох *in vitro* відборів щодо резистентності до MI сполуки, зазначеної вище, разом з Gag V362I та Gag T332S. R41G не є первинним PI заміщеннямⁱ резистентності та не є присутнім в базі даних LANL (2010). Воно представляє собою одне повідомлення R41G, асоційоване з *in vitro* відбором за резистентністю щодо досліджуваного PIⁱⁱ. Однак, в даному випадку, R41G сам по собі не стає PI резистентністю. Пов'язана зміна, R41K, представляє собою загальний підтип В поліморфу (27% в базі даних LANL), та R41K може бути включеним у виникнення протеазної резистентності до досліджуваного інгібітора протеази.ⁱⁱⁱ R41 розташовується в петлі, проксимальній до сайту зв'язування субстрату ВІЛ-1 протеази, та дана зміна може діяти алостерично, щоб полегшити зближення карману активного сайту протеази над субстратом, тим самим дозволяючи каталіз. Можливим є те, що R41G змінює динаміку руху петлі та кінцеве положення петлі, який може викликати активний сайт для кращого розпізнавання первинної MI сполуки (зазначених вище)-вибраних змін (V362I/T332S). Аналіз V362I/T332S/Pr R41G заміщення, та їх ефекти щодо сприйнятливості до MI сполуки та вірусного росту, є описаними в таблиці 1 нижче:

Таблиці 1

Анти-вірусна чутливість стайт-спрямованих мутантів

Група	Генотип	Вірусний титр, TCID ₅₀ (x10 ⁵ /мл)			Кратність wt	
		CPE	Rluc	RT	MI Сполука	BVM (Bevirimat)
Ключі заміщення						
Перехресні ефекти T332S та Pr R41G на V362I						
6	V362I	2,6	1,6	2,6	2,2	0,6
	T332S	2,6	6,6	0,4	1,9	23
	ВІЛ протеази R41G	2,6	2,6	1,0	1,5	1,9
	T332S/V362I/	4,1	6,6	4,1	5,7	3,1
	T332S/prR41G	0,6	1,0	0,4	6,1	4,2
	V362I/prR41G	0,6	1,6	0,6	9,3	3,9
	T332S/V362I/Pr41G	0,3	1,6	0,1	217	10

Віруси конструювали так, щоб містили комбінації T332S та ВІЛ протеази R41G, з та без V362I.). Віруси, що мають лише одну зміну, є лише в ~2 рази менш чутливими до MI сполуки, тоді як подвійні комбінації даних 3 заміщень є від 5,7- до 9,3-рази менш чутливими. Вірус з потрібною зміною є набагато менш чутливими до MI сполуки, що дозволяє припустити, що зміна R41G в протеазі може 'взаємовпливати' на Gag зміни для подальшого зниження чутливості до MI сполуки, несподіваного знаходження. Таким чином, T332S/V362I сайт-спрямований мутантний (SDM) вірус демонструє кратну зміну тільки 5,7, але додавання зміни R41G протеази істотно збільшує FC до 217.

ⁱ Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009. Top HIV Med. 2009 Dec; 17(5):138-45.

ⁱⁱ Dierynck, I, Van Markck, H, Van Ginderen, M, Jonckers, TH, Nalam, MN, Schiffer, CA, Raoof, A, Kraus, G, Picchio, G. TMC310911, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, shows in vitro an improved resistance profile and higher genetic barrier to resistance compared

ⁱⁱⁱ Stray KM, Callebaut C, Glass B, Tsai L, Xu L, Müller B, Kräusslich HG, Cihlar T. Mutations in multiple domains of Gag drive the emergence of in vitro resistance to the phosphonate-containing HIV-1 protease inhibitor GS-8374. J Virol. 2013 87:454-63

Всі три рекомбінантні віруси використовувались як описано вище в аналізі клітинної культури ВІЛ для NL₄₋₃ вірусу. Дані EC₅₀ WT, EC₅₀ V370A/ΔT371, EC₅₀ A364V та EC₅₀ T332s/V362I/Pr R41G для сполук наведені в таблиці 2.

Ключ для біологічних даних щодо EC₅₀

Сполуки з EC ₅₀ >0,05 мкМ	Сполуки з EC ₅₀ <0,05 мкМ
Група «В»	Група «А»

Таблиця 2

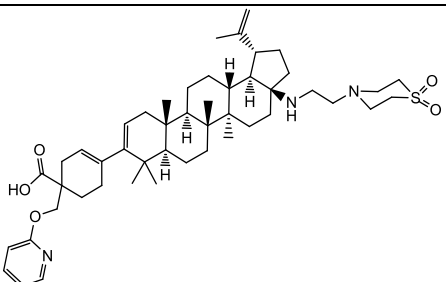
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
1		0,003	0,017	0,011	0,014

Таблица 2

Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
2		3,000	-	1,941	3,000
3		0,009	-	2,218	2,167
4		B	B	B	B
5		0,003	0,015	0,015	0,015
6		A	A	B	A

Таблица 2

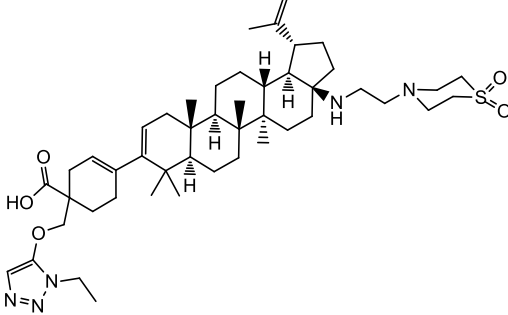
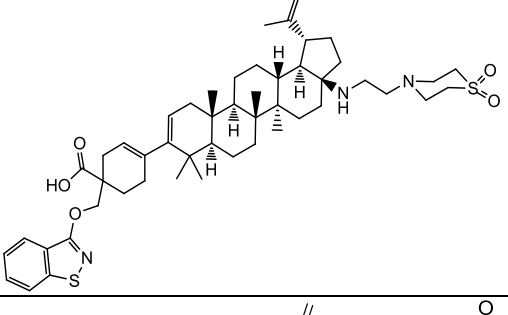
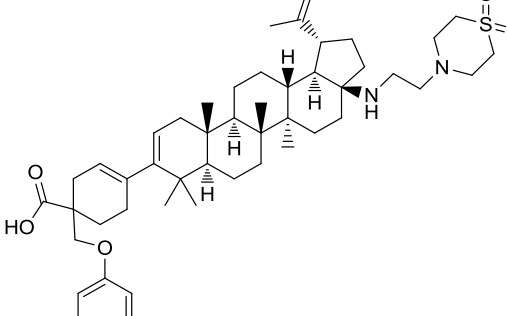
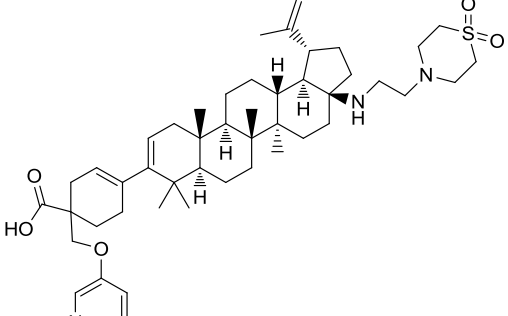
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
7		0,002	0,192	0,095	0,192
8		A	A	A	A
9		0,002	-	0,035	0,014
10		0,002	-	0,027	0,006

Таблица 2

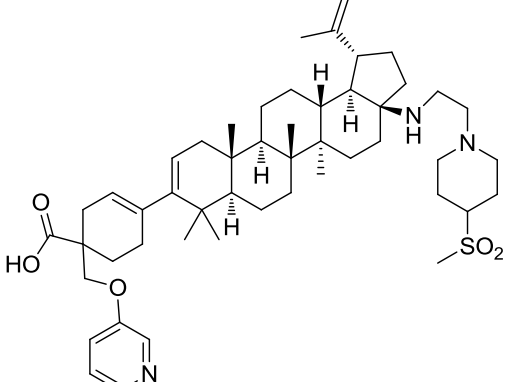
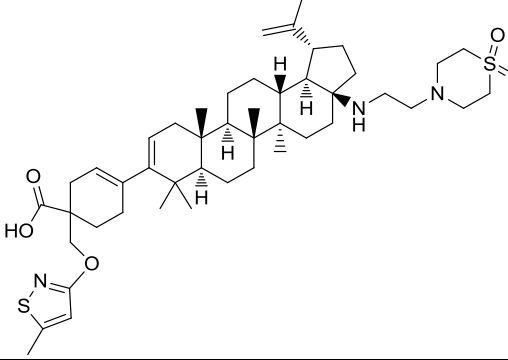
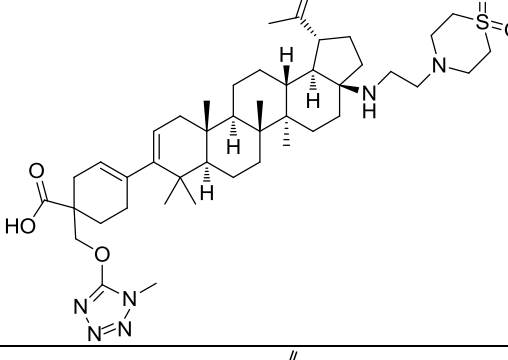
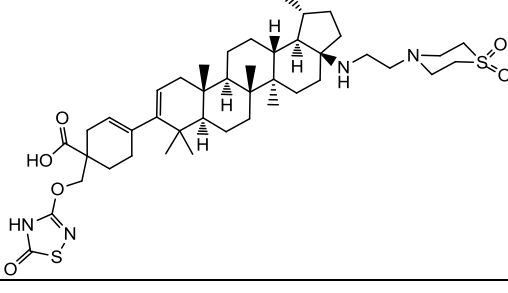
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
11		0,002	-	0,018	0,008
12		A	A	A	A
13		0,002	0,007	0,024	0,007
14		0,027	B	B	B

Таблица 2

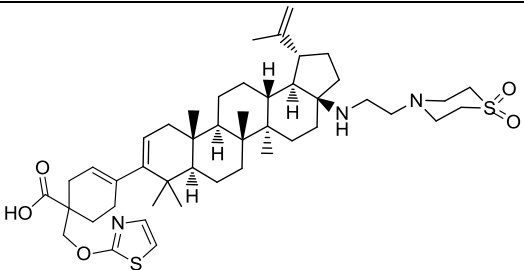
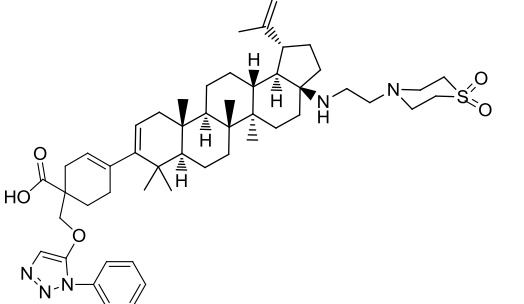
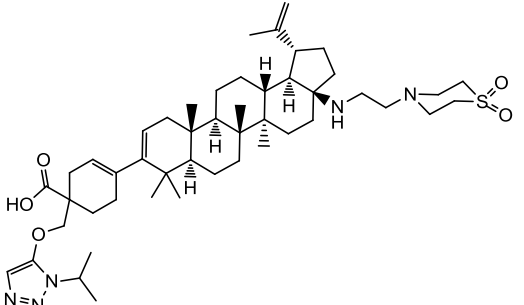
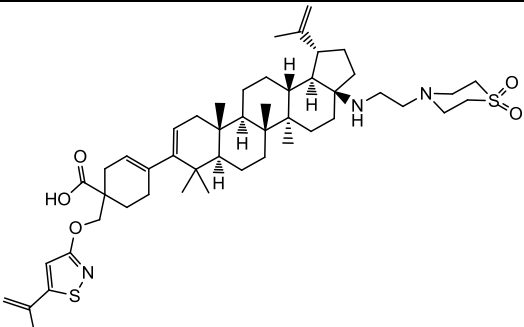
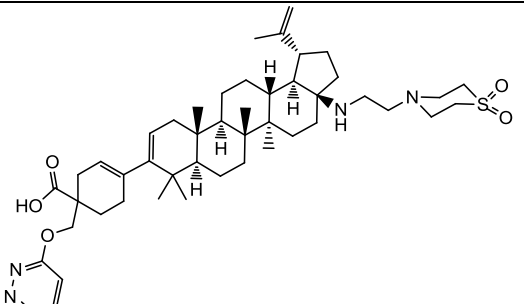
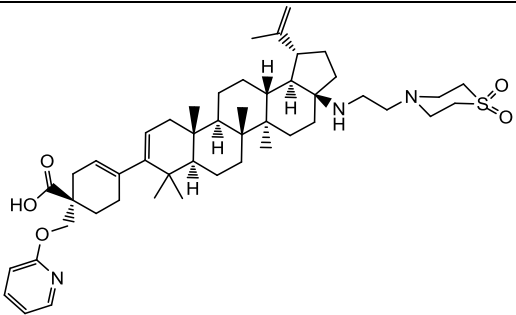
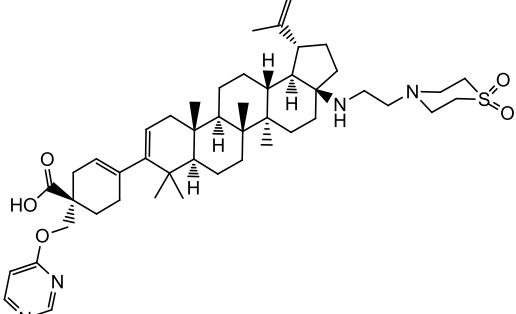
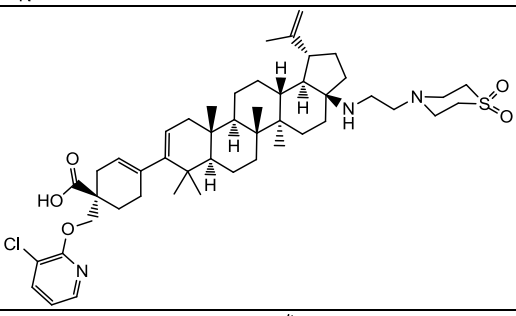
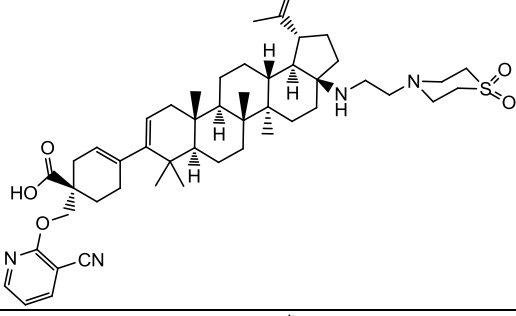
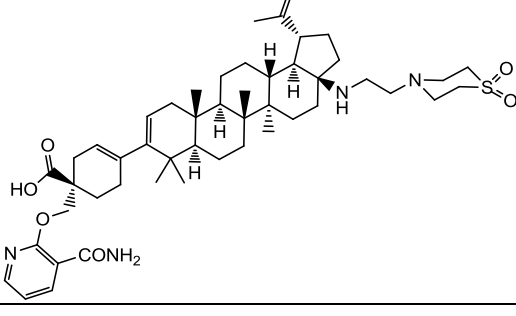
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
15		0,004	0,390	2,376	0,390
16		0,005	0,030	0,032	0,030
17		0,003	0,015	B	0,015
18		0,002	A	0,011	0,014
19		0,003	0,047	0,036	0,047

Таблица 2

Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
20		A	A	A	A
21		A	B	A	B
22		0,005	0,015	0,008	0,015
23		0,002	A	B	0,006
24		0,002	0,012	0,008	0,012

Таблиця 2

Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
25		0,002	0,010	0,018	0,010
26		0,005	0,041	0,028	0,041
27		A	A	A	A
28		0,003	0,021	0,021	0,021

Таблица 2

Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
29		0,005	0,021	0,005	0,021
30		A	A	A	A
31		0,002	0,009	0,006	0,009
32		A	A	A	A

Таблиця 2

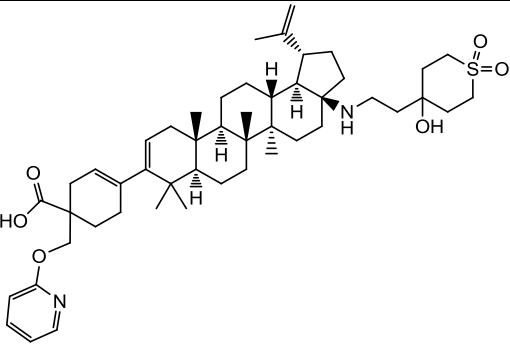
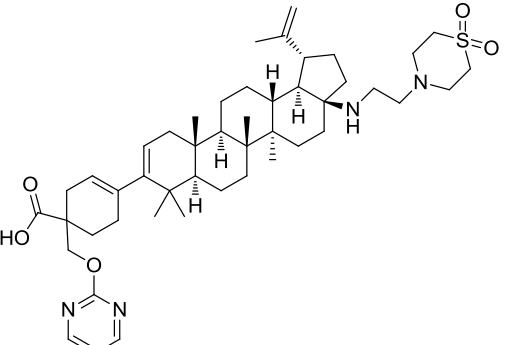
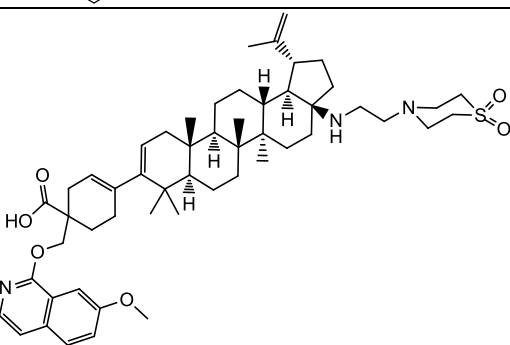
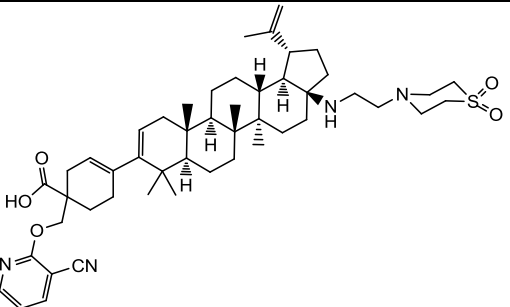
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
33		0,005	A	0,016	A
34		0,002	0,013	A	0,013
35		0,007	B	0,024	B
36		0,003	0,011	0,005	0,011

Таблица 2

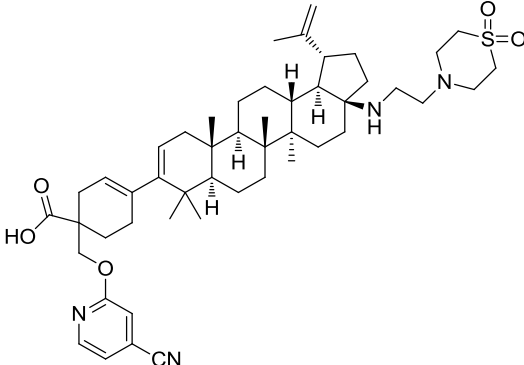
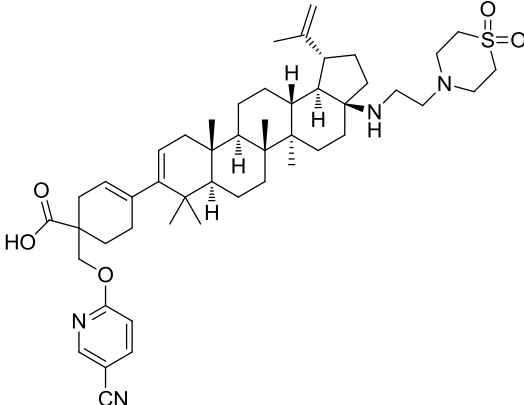
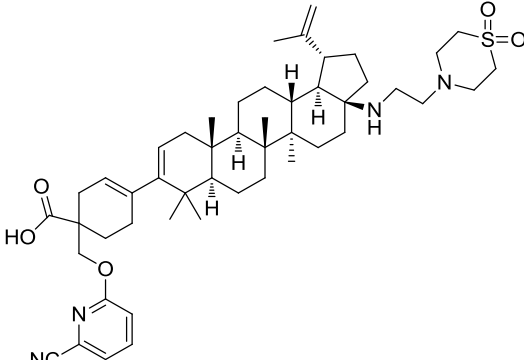
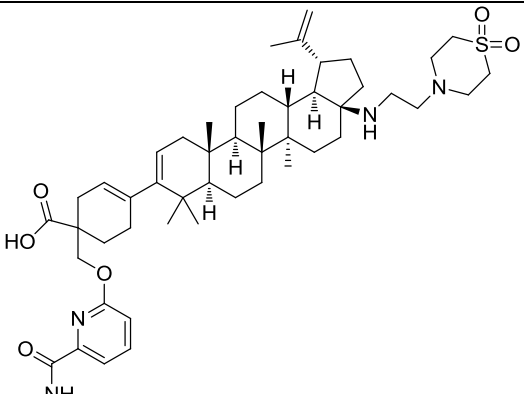
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
37		A	B	B	B
38		0,002	0,232	0,029	0,232
39		0,014	B	A	B
40		0,004	0,233	0,271	0,233

Таблица 2

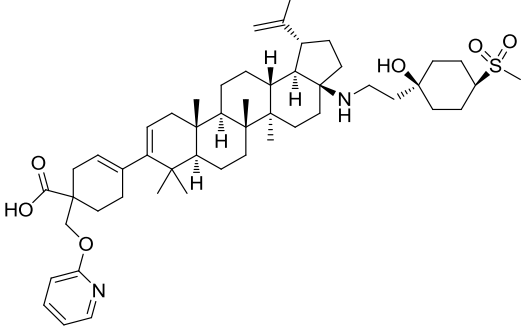
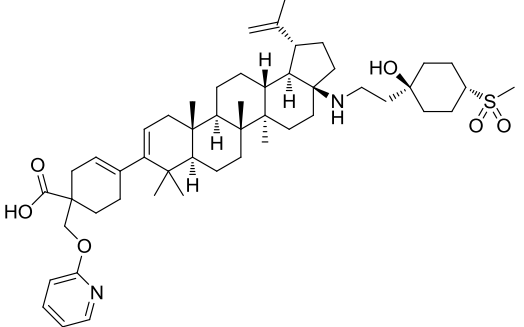
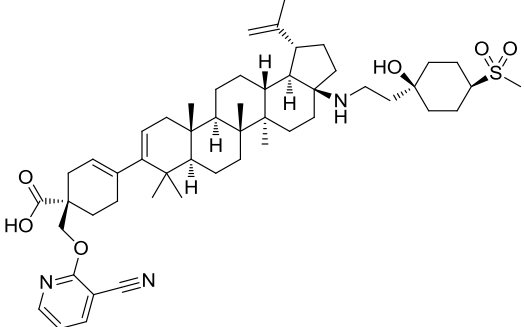
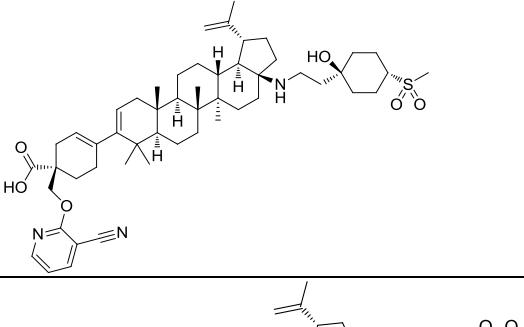
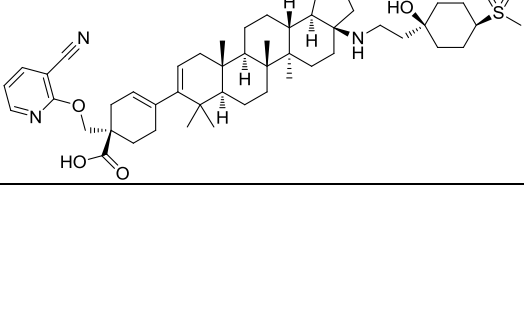
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
A1		0,005	0,026	0,009	0,026
A2		0,001	0,008	0,014	0,008
A3		0,004	0,005	0,011	0,005
A4		0,004	0,006	0,026	0,006
A5		0,002	0,003	0,006	0,003

Таблица 2

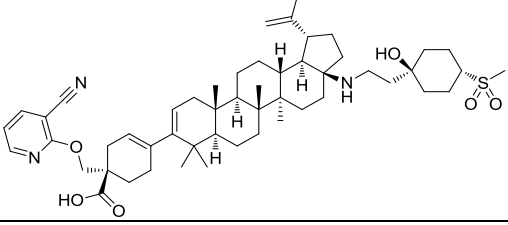
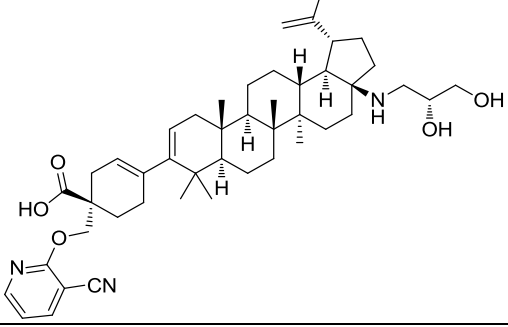
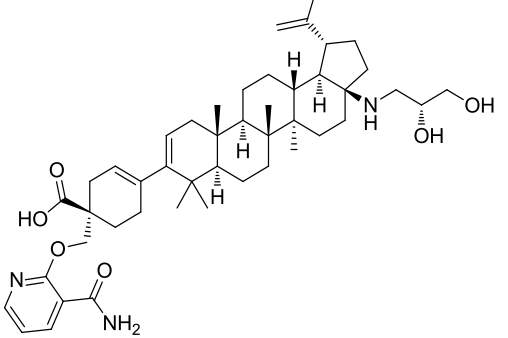
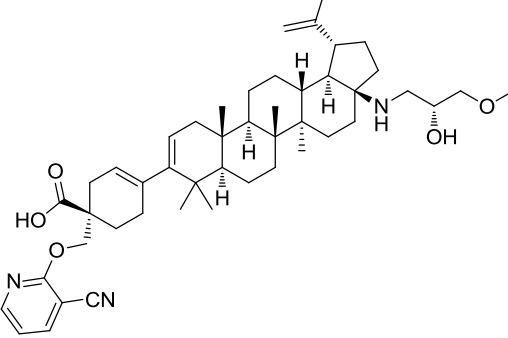
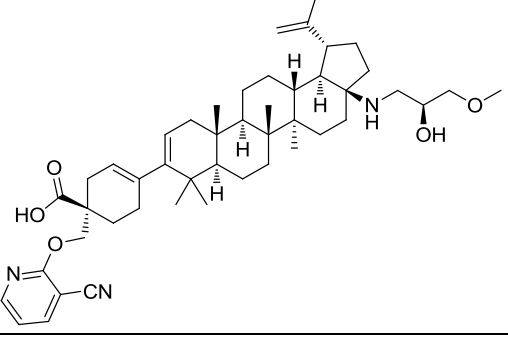
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
A6		0,002	0,008	0,005	0,008
A7		0,003	0,005	0,477	0,005
A8		0,004	0,023	0,176	0,023
A9		0,003	0,012	0,300	0,012
A11		0,011	0,017	0,281	0,017

Таблица 2

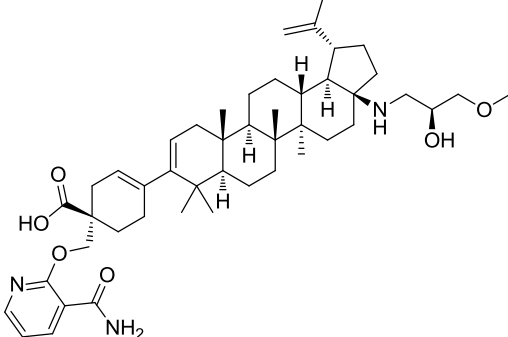
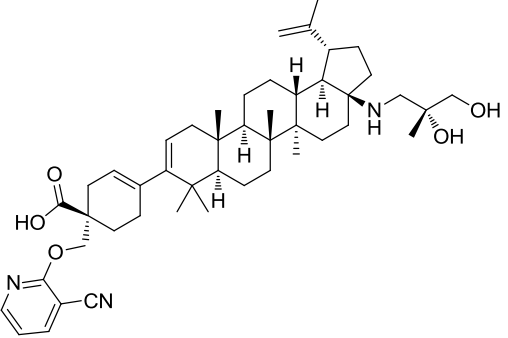
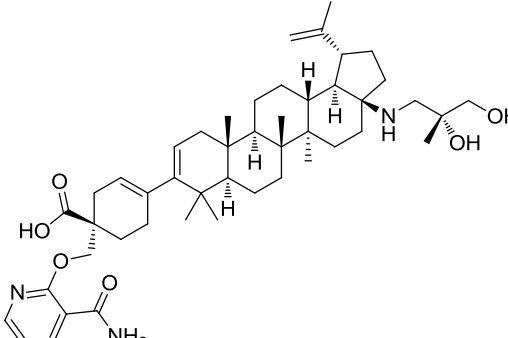
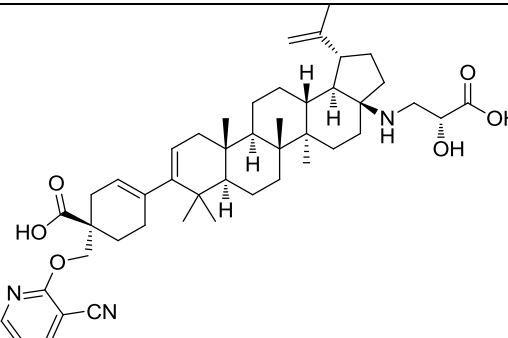
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
A12		0,002	0,059	0,069	0,059
A13		0,002	0,027	0,831	0,027
A14		0,005	0,110	0,114	0,110
A15		0,003	0,010	0,794	0,010

Таблица 2

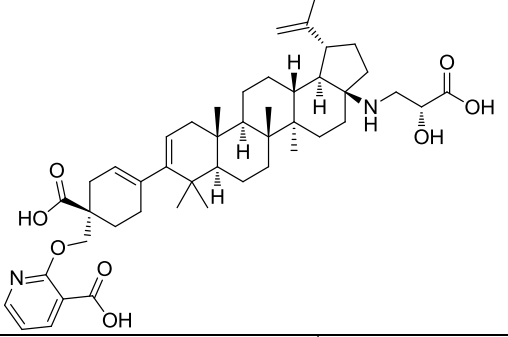
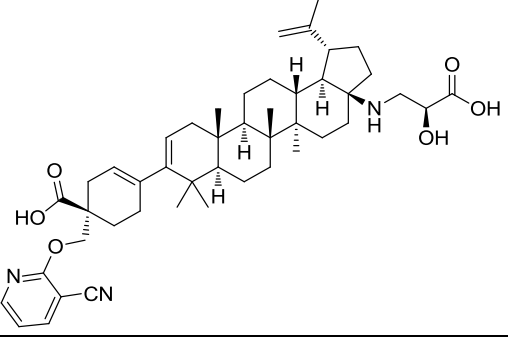
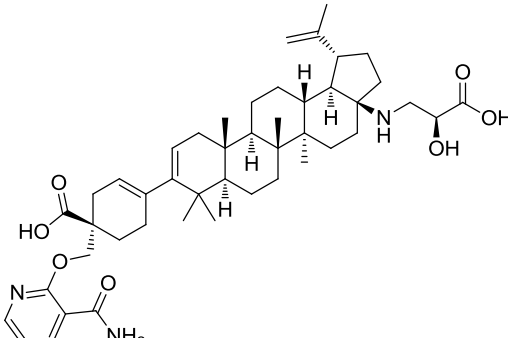
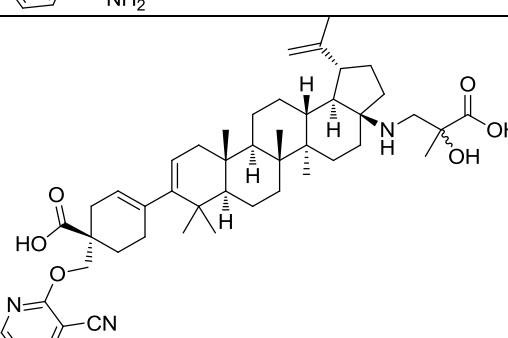
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
A16		0,010	0,068	0,139	0,068
A17		0,003	0,015	3,000	0,015
A18		0,008	0,027	0,192	0,027
A19		0,003	0,020	B	0,020

Таблица 2

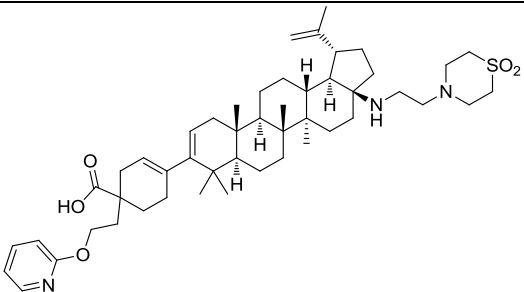
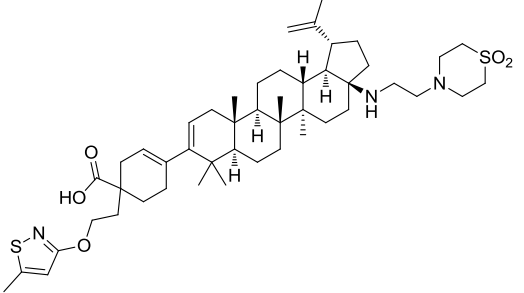
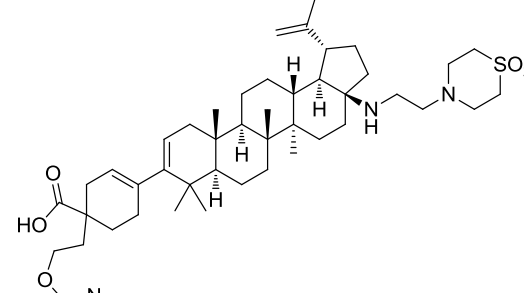
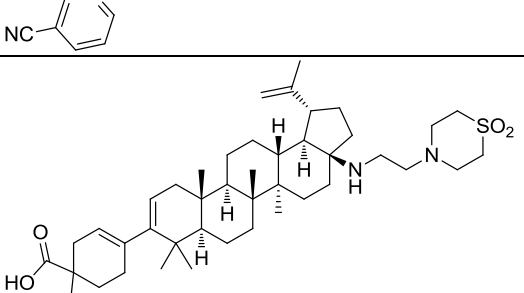
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
A20		A	A	A	A
A21		0,003	0,018	0,017	0,018
A22		0,004	0,013	0,027	0,013
A23		0,007	B	0,333	0,193

Таблица 2

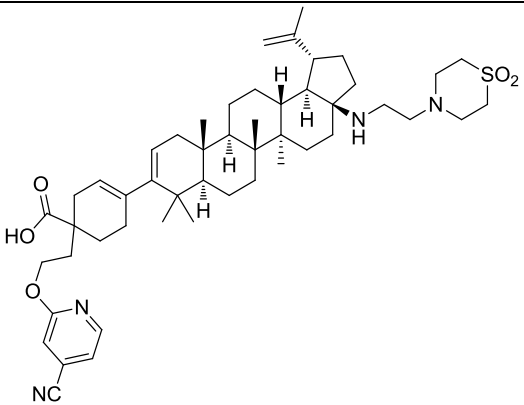
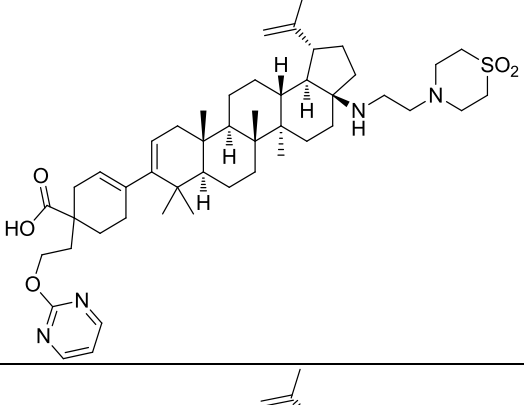
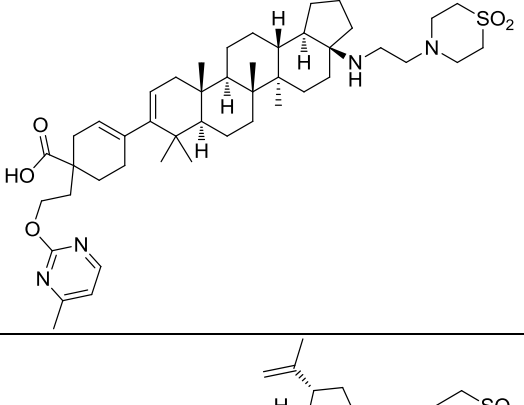
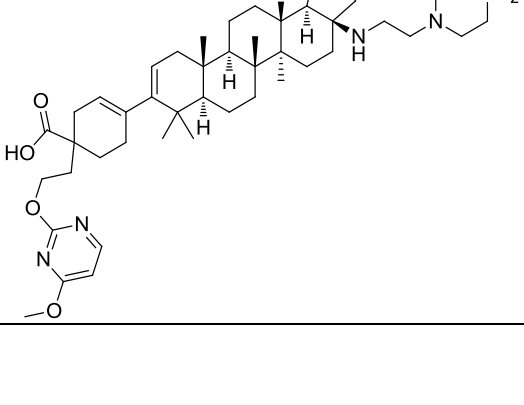
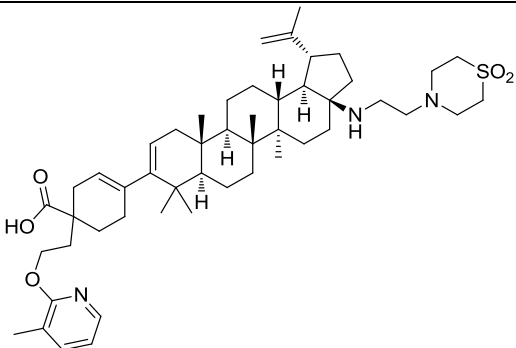
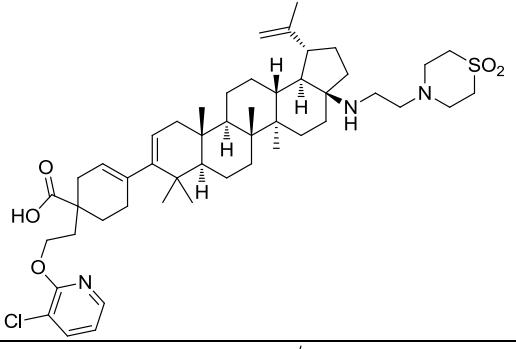
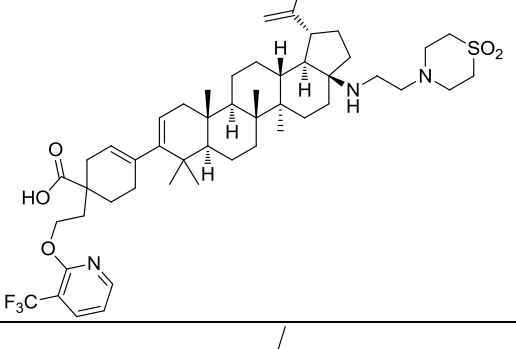
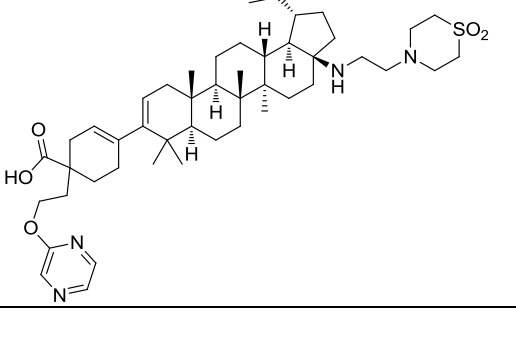
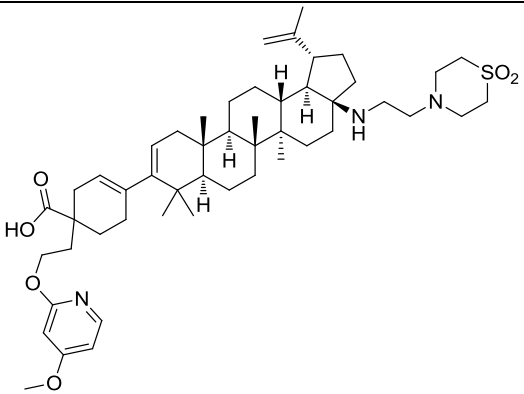
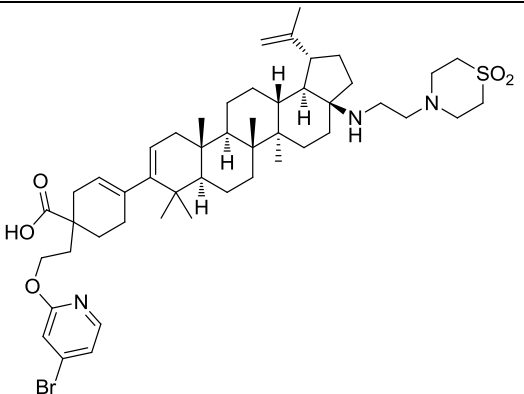
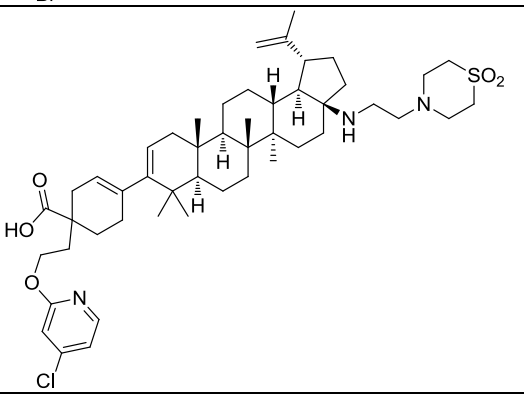
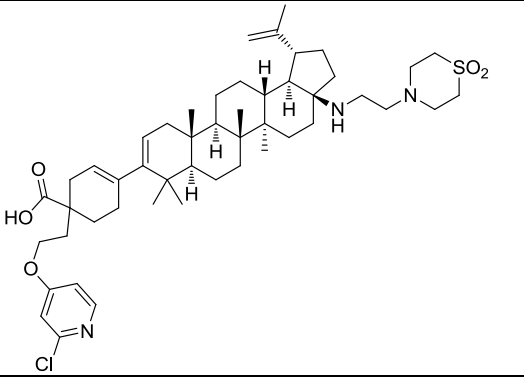
Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
A24		0,001	3,000	0,007	3,000
A25		A	A	A	A
A26		0,005	B	B	B
A27		0,022	B	B	3,000

Таблица 2

Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
A28		A	0,068	B	0,068
A29		0,005	0,003	0,004	0,003
A30		0,013	0,223	3,000	0,223
A31		0,003	B	3,000	B

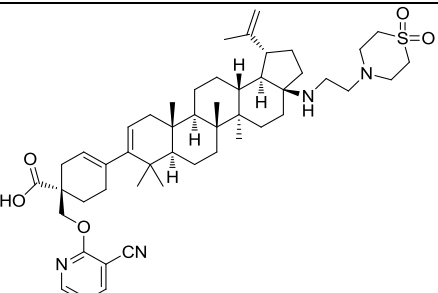
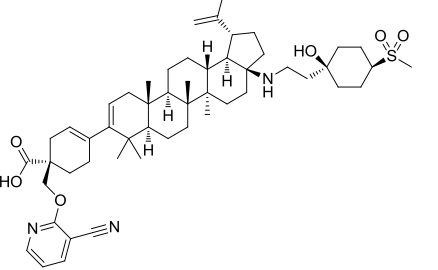
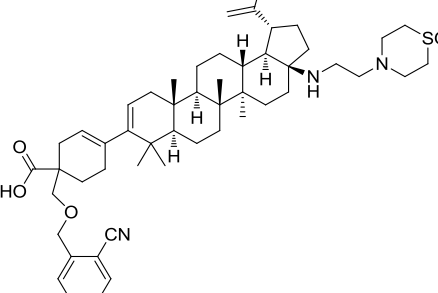
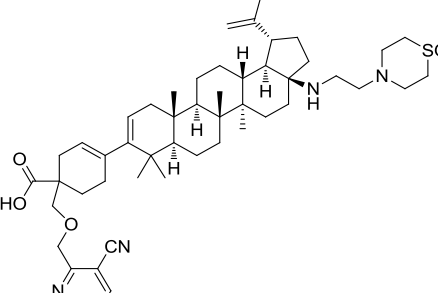
Таблиця 2

Пр. #	Структура	WT EC ₅₀ (мкМ)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (мкМ)	A364V EC ₅₀ (мкМ)	T332S/V362I/ pr41G EC ₅₀ (мкМ)
A32		0,006	B	B	0,419
A33		0,006	B	1,787	0,419
A34		0,002	B	0,064	0,096
A35		A	3,000	0,233	B

В таблиці 3 нижче дві сполуки, що відповідають двом варіантам здійснення винаходу (приклади 25 та A3), досліджувалися та порівнювалися з двома іншими (порівняльними)

сполуками, що не входять до сфери застосування. Кожну сполуку оцінювали щодо значень EC_{50} (WT) або EC_{90} (дивіться нижче ідентифіковані штами, включаючи потрібний мутант T332S/V362I/pr R41G):

Таблиця 3

Пр.		WT (мкМ)	EC_{50} delV370/T371A (мкМ)	EC_{90} A364V (мкМ)	T332S/V362I/prR41G EC_{90} (мкМ)
25		0,002	0,002	0,041	0,021
A3		0,004	0,015	0,166	0,017
Порівняння		0,003	2,418	0,228	2,418
Порівняння		0,002	1,464	0,340	1,464

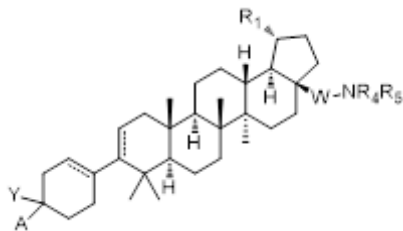
5

Як видно з таблиці 3, дві ідентифіковані сполуки відповідно до винаходу мають кращі показники EC_{90} порівняно з порівняльними сполуками при дослідженні по відношенню до зазначених вище ідентифікованих штамів мутантів.

10 Вищезазначений опис є просто ілюстративним, тому не слід розуміти, що він обмежує сферу або основні принципи винаходу будь-яким способом. Дійсно, різні модифікації винаходу, крім зазначених та описаних в даному документі, стануть очевидними для кваліфікованого фахівця в даній галузі з наступних прикладів та зазначеного вище опису. Такі модифікації також поширюються на обсяг формули винаходу, яка додається.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули I, включаючи її фармацевтично прийнятні солі:



5 , Формула I

в якій R₁ - ізопропеніл або ізопропіл,

A - -C₁₋₆алкіл-OR₀,

де R₀ - гетероарил-Q₀,

Q₀ вибрано з групи з -H, -CN, -C₁₋₆алкілу, -COOH, -Ph, -OC₁₋₆алкілу, -галогену, -CF₃,

10 Y вибрано з групи з -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂C(O)R₂,
-тетразолу та -CONHON,

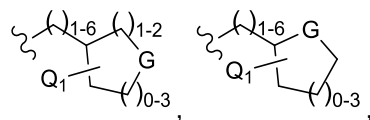
де n=1-6,

R₂ - -H, -C₁₋₆алкіл, заміщений алкілом C₁₋₆алкіл або заміщений арилом C₁₋₆алкіл,

W є відсутнім або є -CH₂- або -CO-,

15 R₃ - -H, -C₁₋₆алкіл або заміщений алкілом C₁₋₆алкіл,

R₄ вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкіл-C₃₋₆циклоалкілу, -C₁₋₆заміщеного -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкіл-Q₁, -C₁₋₆алкіл-C₃₋₆циклоалкіл-Q₁, арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, -COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂ та



20 де G вибрано з групи з -O-, -SO₂- та -NR₁₂-,

де Q₁ вибрано з групи з -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆флуоралкілу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, галогену, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ та -SO₂R₇,

R₅ вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -C₁₋₆заміщеного алкілом алкілу, -C₁₋₆алкіл-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ та -SO₂NR₂R₂,

25 за умови, що R₄ або R₅ не є -COR₆, коли W є -CO-;

крім того, за умови, що тільки один з R₄ або R₅ вибрано з групи з -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ та -SO₂NR₂R₂,

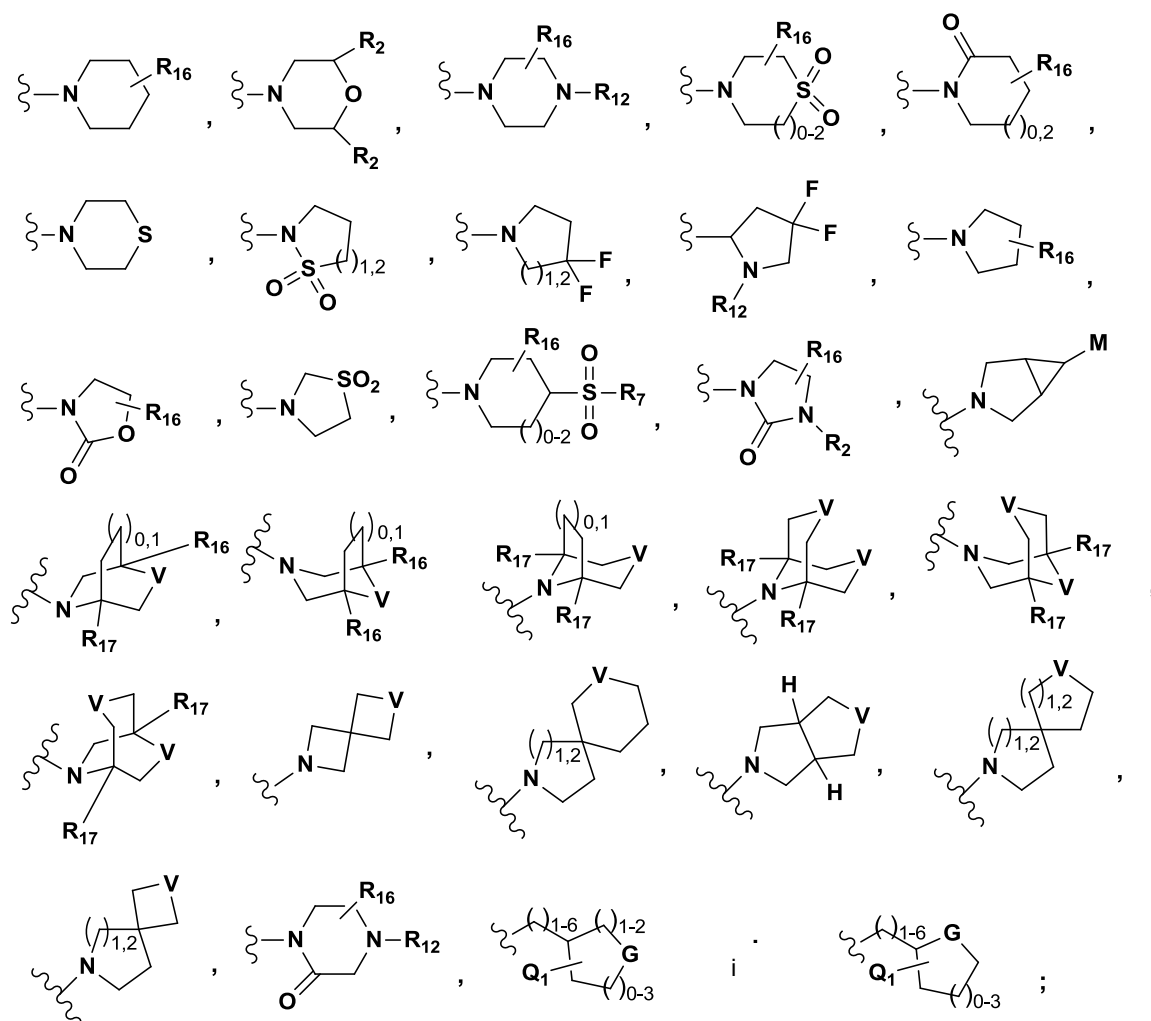
R₆ вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, заміщеного C₁₋₆алкілом алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу,

-C₃₋₆заміщений циклоалкіл-Q₂, -C₁₋₆алкіл-Q₂, -C₁₋₆алкілзаміщений алкіл-Q₂, -C₃₋₆циклоалкіл-Q₂, арил-Q₂, -NR₁₃R₁₄ та -OR₁₅,

30 де Q₂ вибрано з групи з арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃ та -CONHSO₂NR₂R₂,

R₇ вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆заміщеного алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -CF₃, арилу та гетероарилу,

35 R₈ та R₉ незалежно вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆заміщеного алкілу, арилу, гетероарилу, заміщеного арилу, заміщеного гетероарилу, -C₁₋₆алкіл-Q₂ та -COOR₃, або R₈ та R₉, взяті разом із сусіднім N, утворюють цикл, вибраний з групи:



M вибрано з групи з -R₁₅, -SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -OH та -NR₂R₁₂,

V вибрано з групи з -CR₁₀R₁₁-, -SO₂-, -O- та -NR₁₂-,

за умови, що тільки один з R₈ або R₉ може бути -COOR₃,

5 R₁₀ та R₁₁ незалежно вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆заміщеного алкілу та -C₃₋₆циклоалкілу, R₁₂ вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, заміщеного алкілом C₁₋₆алкілу, -CONR₂R₂, -SO₂R₃ та -SO₂NR₂R₂;

R₁₃ та R₁₄ незалежно вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -C₁₋₆заміщеного алкілу, -C₁₋₆алкіл-Q₃, -C₁₋₆алкіл-C₃₋₆циклоалкіл-Q₃ та C₁₋₆заміщений алкіл-Q₃,

10 Q₃ вибрано з групи з гетероарилу, заміщеного гетероарилу, -NR₂R₁₂, -CONR₂R₂, -COOR₂, -OR₂ та -SO₂R₃,

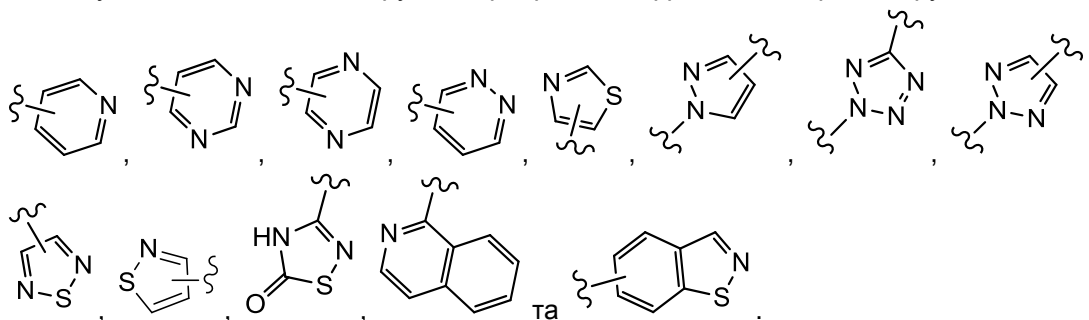
R₁₅ вибрано з групи з -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, -C₁₋₆заміщеного алкілу, -C₁₋₆алкіл-Q₃, -C₁₋₆алкіл-C₃₋₆циклоалкіл-Q₃ та -C₁₋₆заміщений алкіл-Q₃,

R₁₆ вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, -NR₂R₂ та -COOR₂,

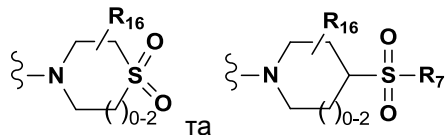
15 за умови, що коли V є -NR₁₂-, R₁₆ не є -NR₂R₂, та

R₁₇ вибрано з групи з -H, -C₁₋₆алкілу, -COOR₃ та арилу.

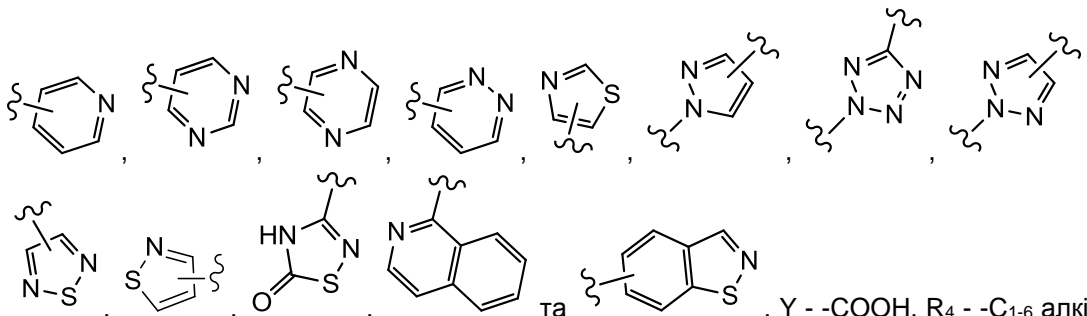
2. Сполука за п. 1, в якій в R₀-групі гетероарильний фрагмент вибрано з групи:



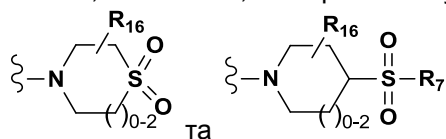
3. Сполука за п. 2, в якій R_1 - ізопропеніл.
 4. Сполука за п. 3, в якій Y - $-\text{COOR}_2$.
 5. Сполука за п. 4, в якій R_2 - $-\text{H}$.
 6. Сполука за п. 1, в якій R_4 - $-\text{C}_{1-6}$ алкіл- Q_1 .
 7. Сполука за п. 6, в якій Q_1 - $-\text{NR}_8\text{R}_9$.
 8. Сполука за п. 7, в якій, якщо R_8 та R_9 , взяті разом із сусіднім $-\text{N}$, утворюють цикл, то цикл вибрано з групи:



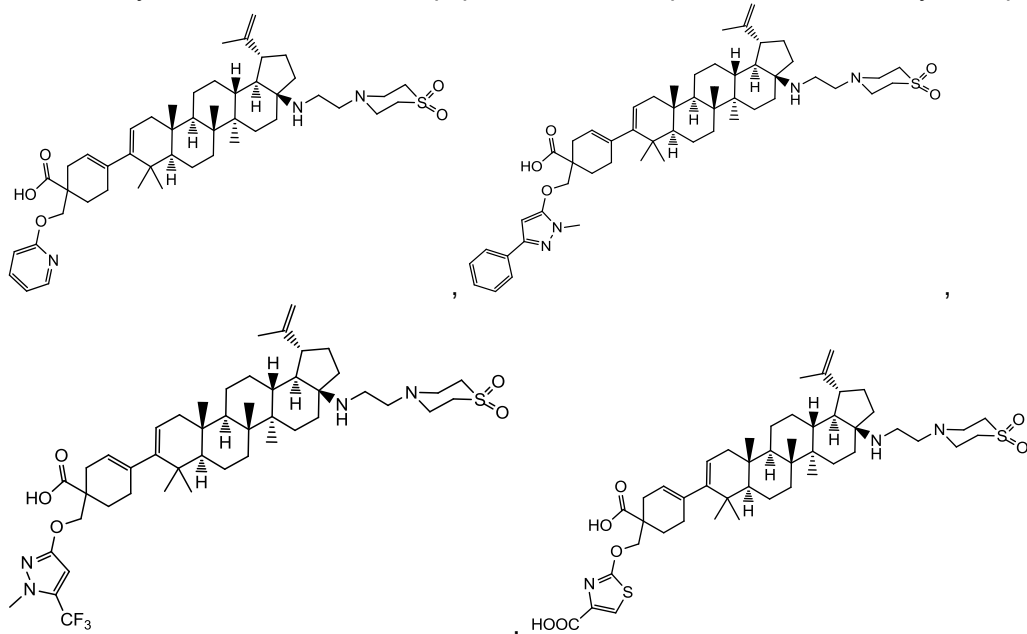
9. Сполука за п. 8, в якій R_7 та R_{16} кожен є вибраним з групи з $-\text{H}$ та $-\text{C}_{1-6}$ алкілу.
 10. Сполука за п. 1, в якій Q_0 - $-\text{CN}$.
 11. Сполука за п. 1, в якій R_1 - ізопропеніл, в R_0 -групі "гетероарильний" фрагмент вибрано з групи:

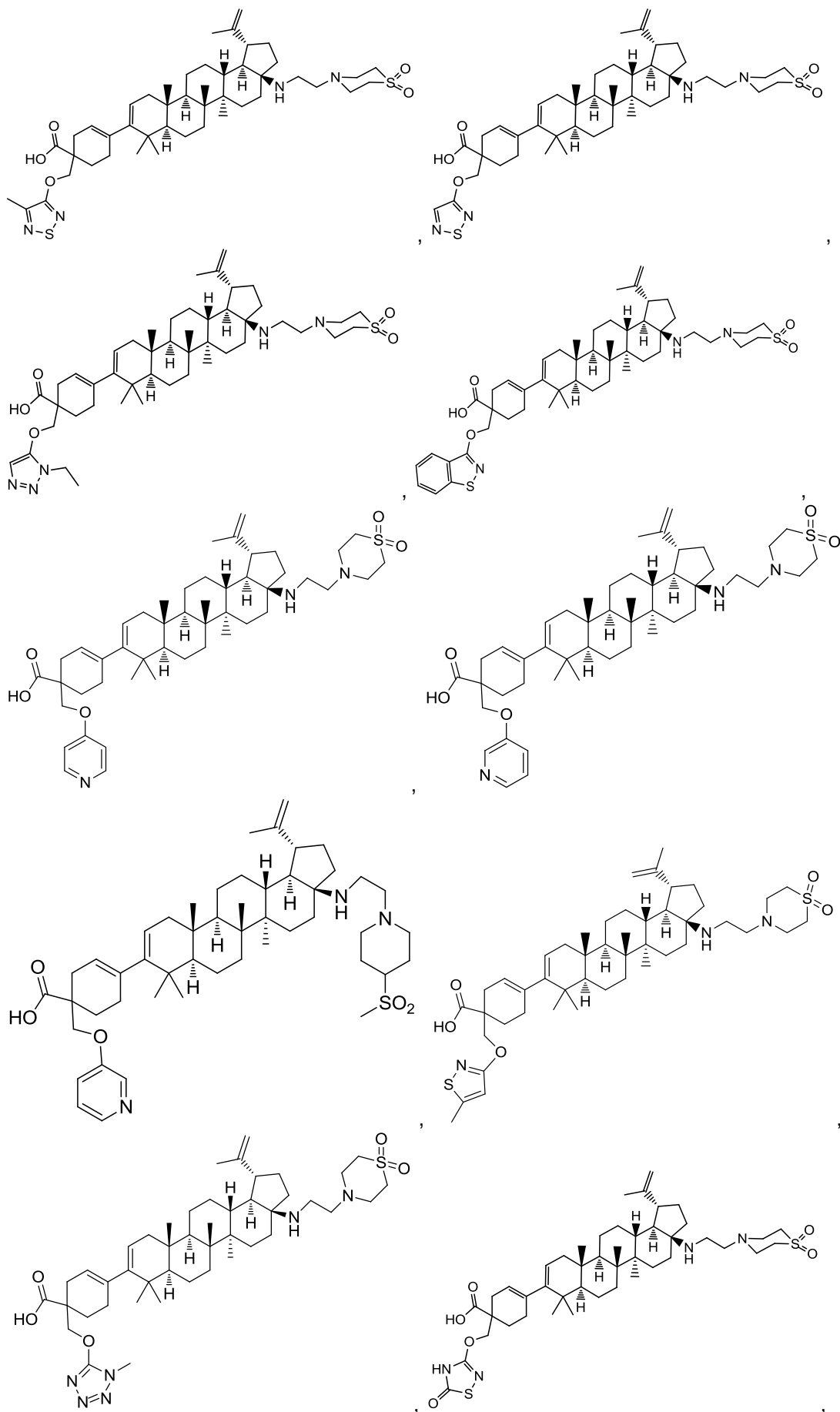


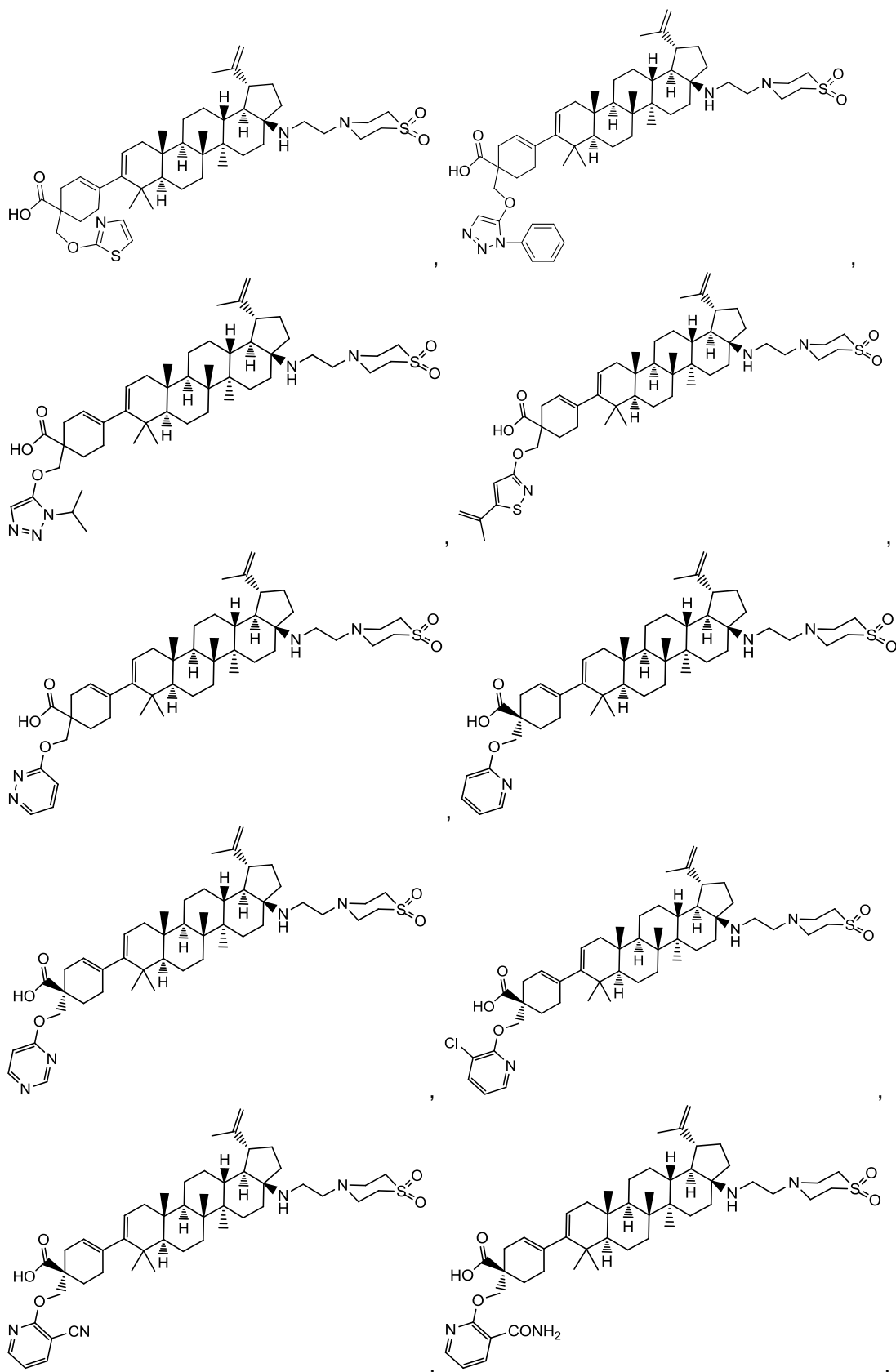
15. $-\text{NR}_8\text{R}_9$, та R_8 та R_9 , взяті разом із сусіднім $-\text{N}$, утворюють цикл, який вибрано з групи:

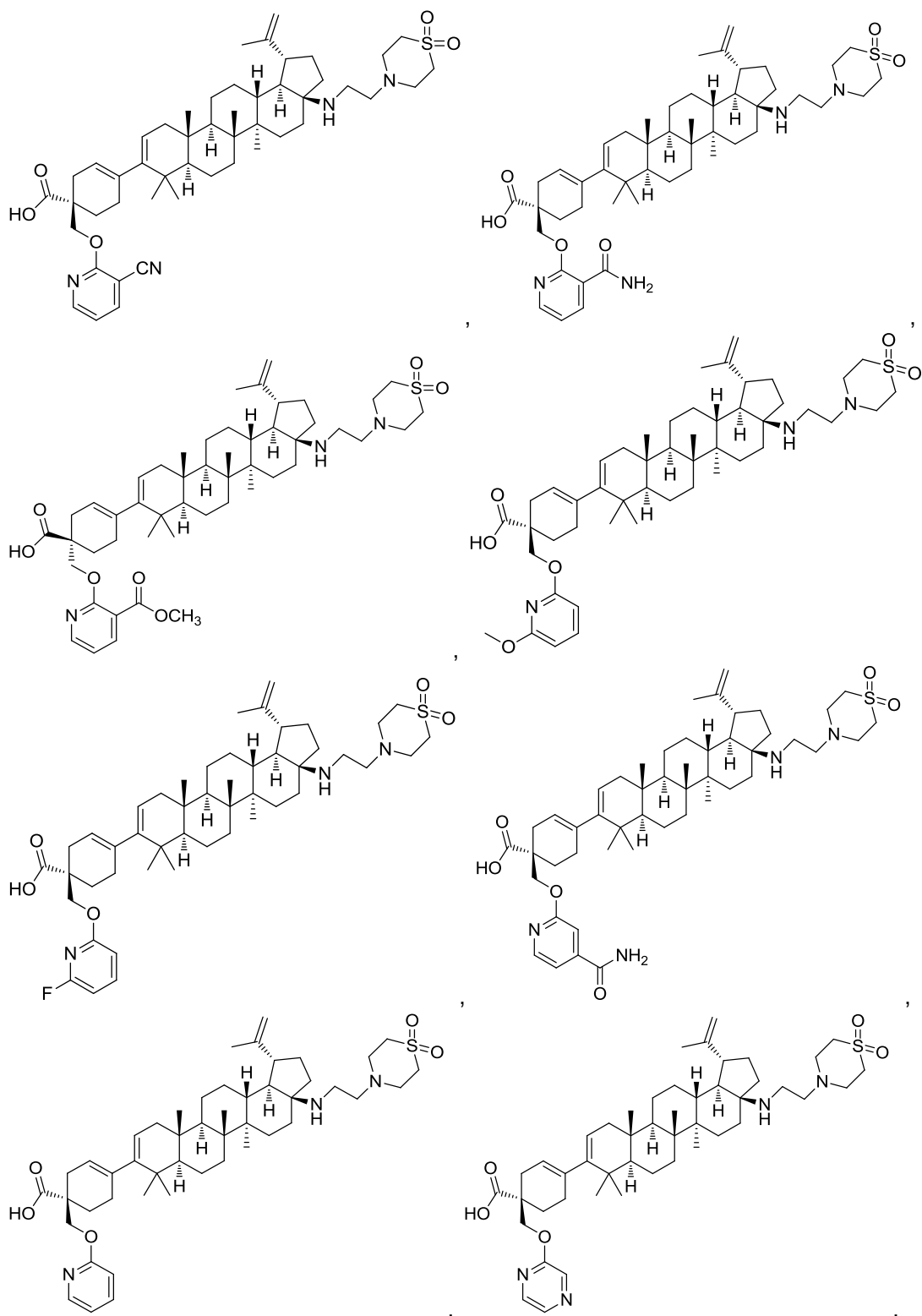


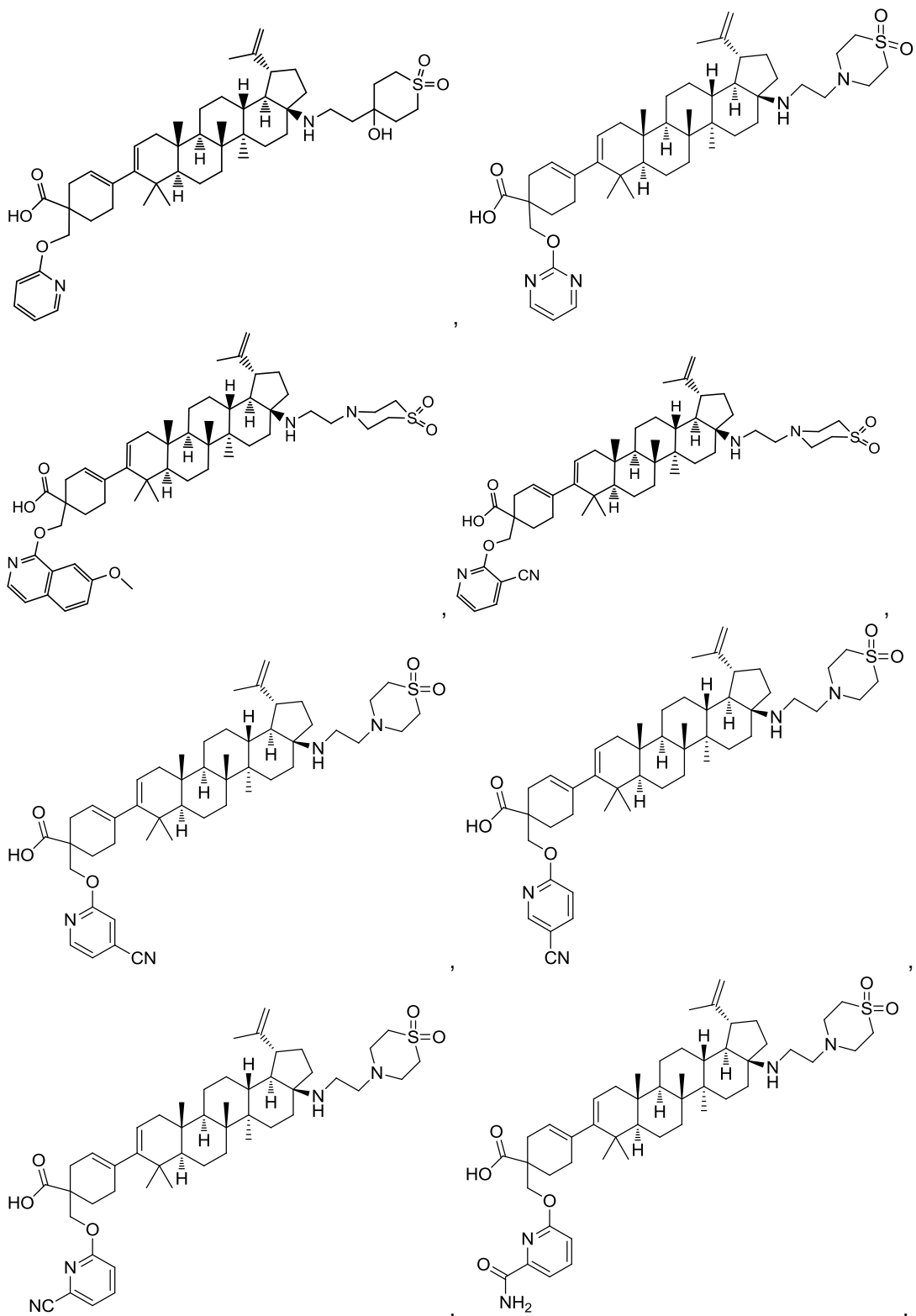
12. Сполука, включаючи її фармацевтично прийнятні солі, яку вибрано з групи:

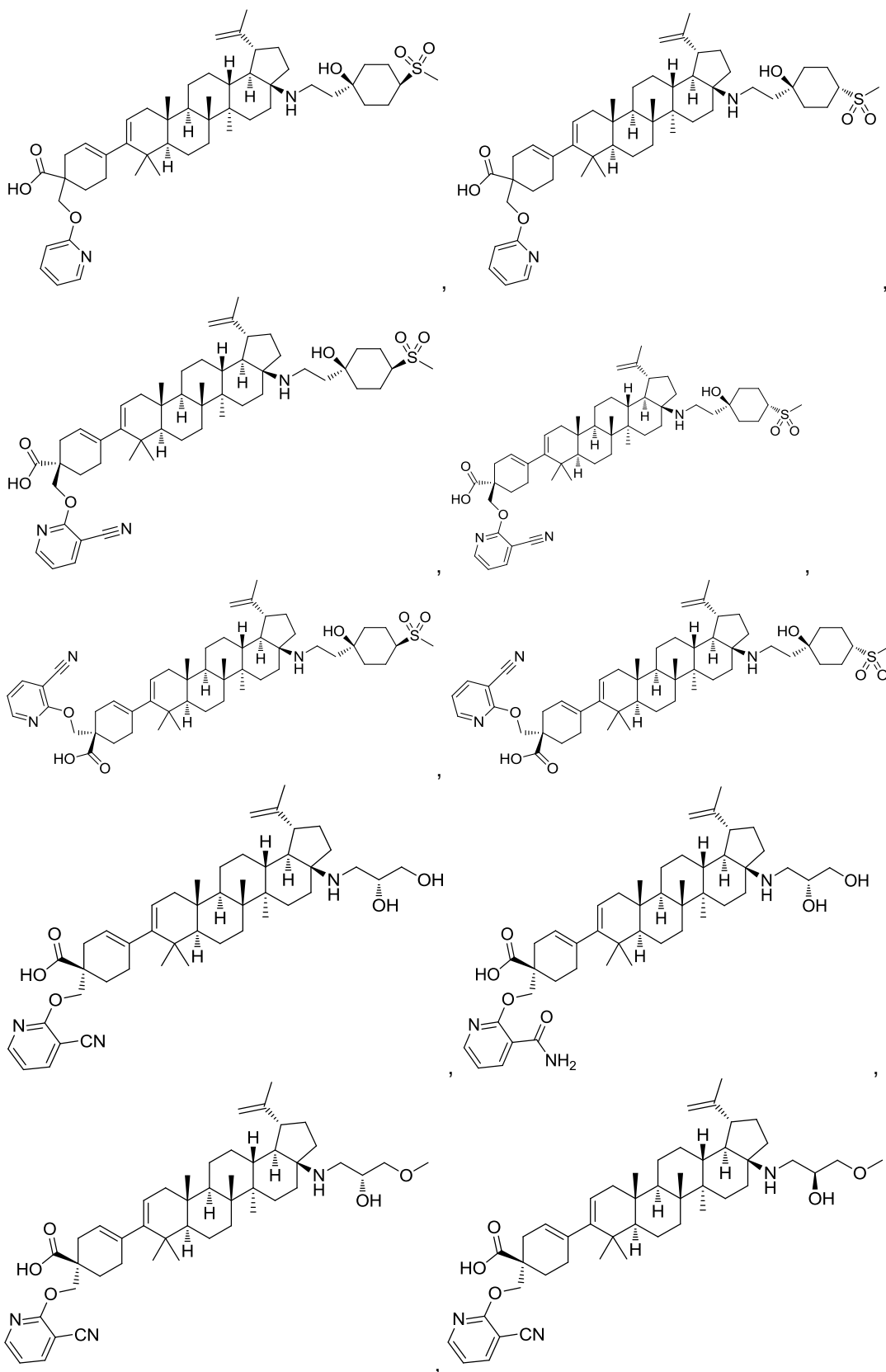


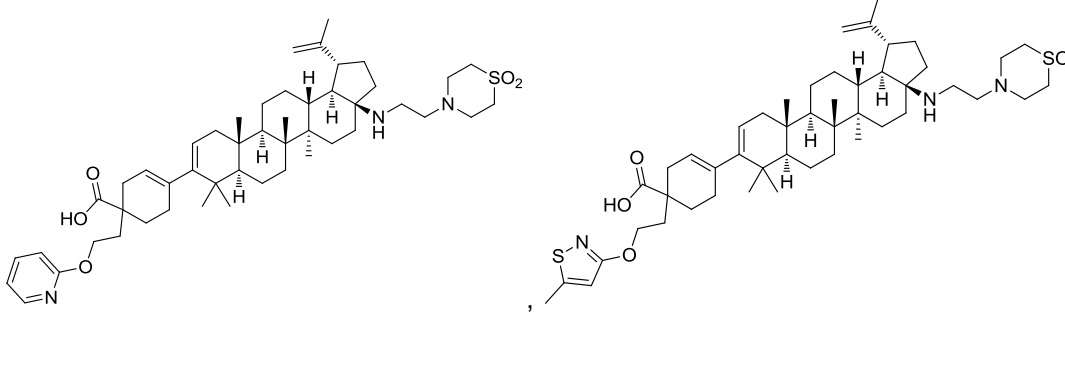
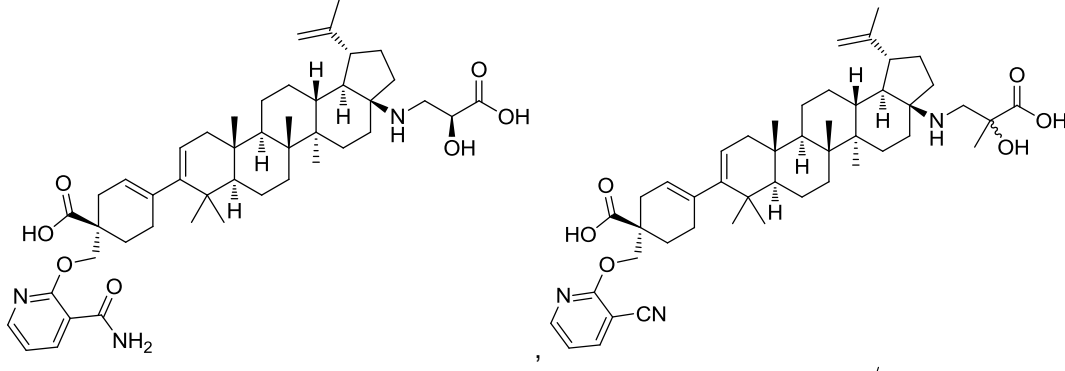
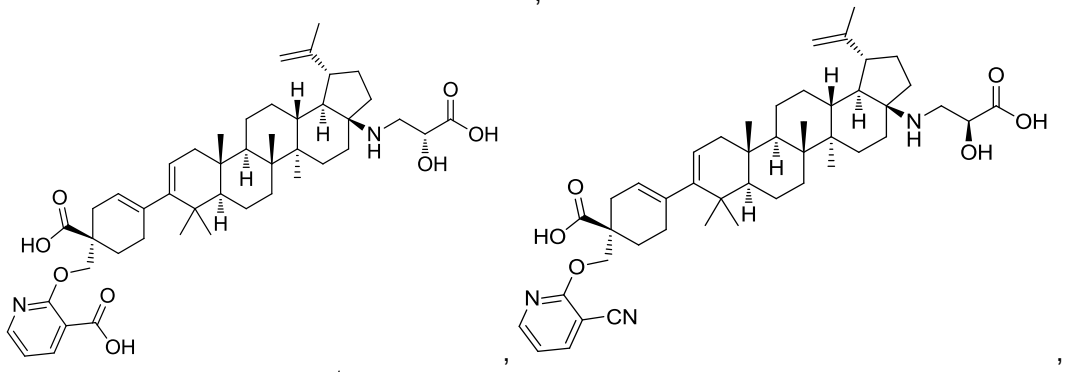
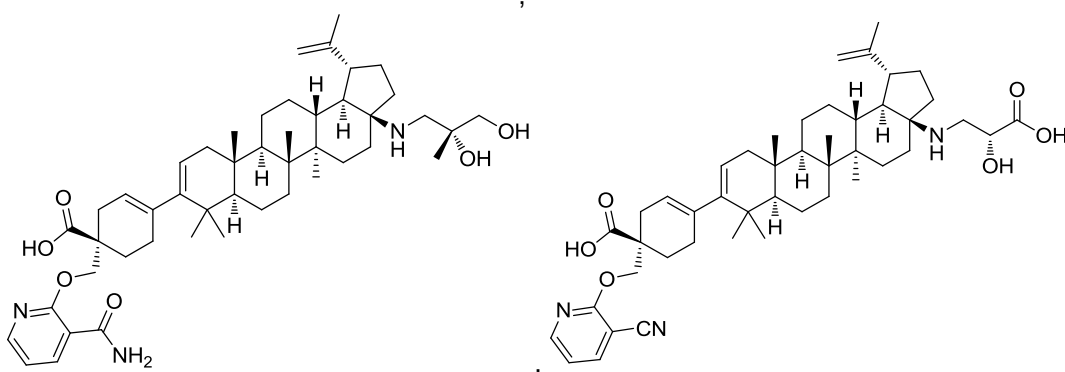
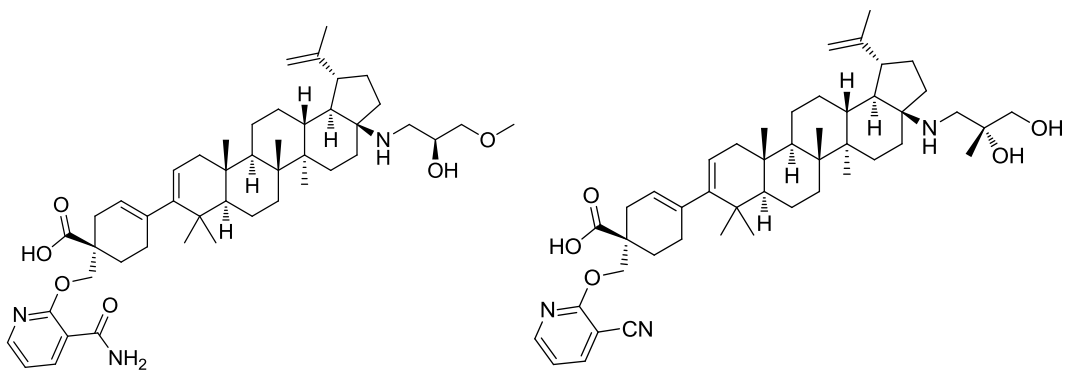


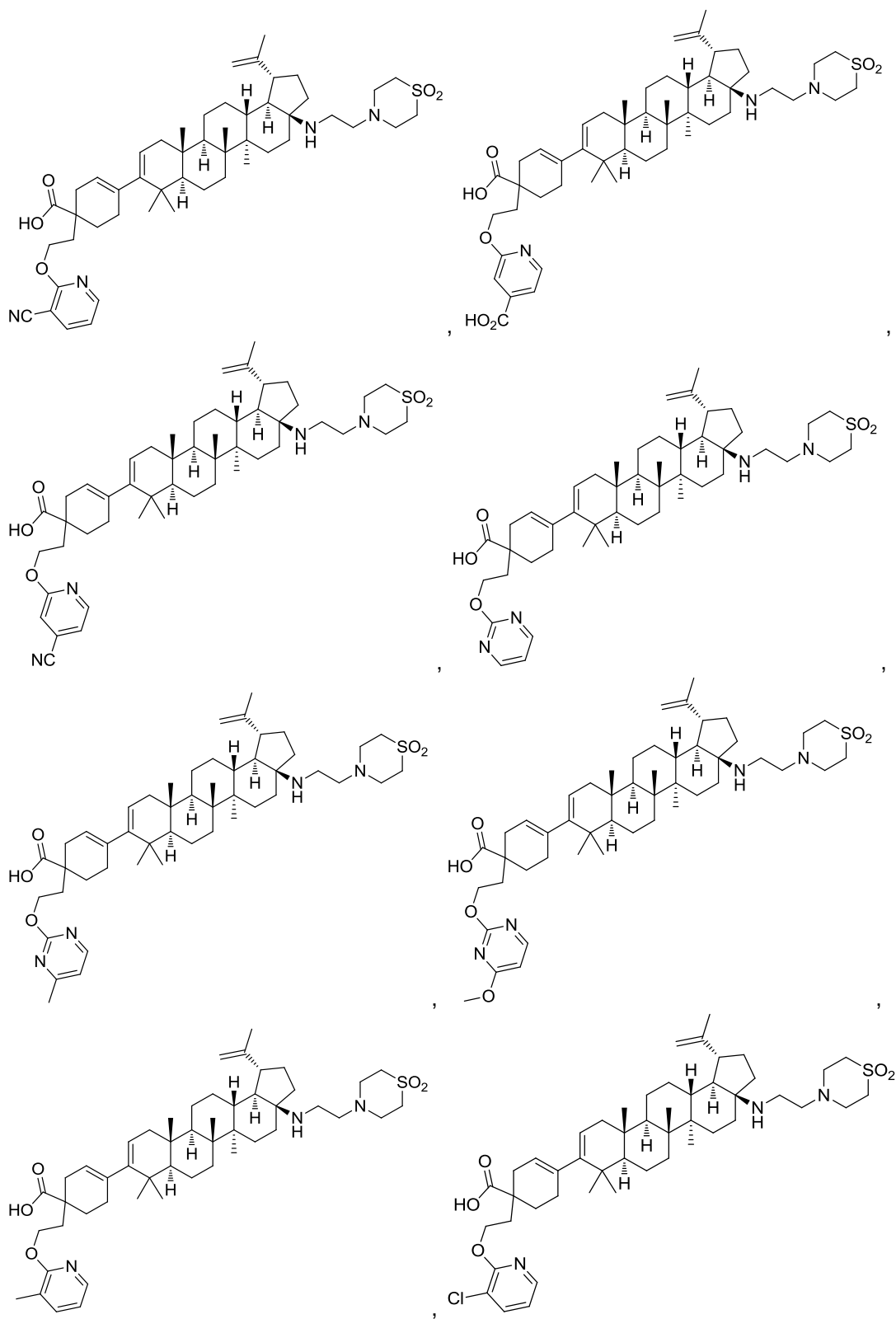


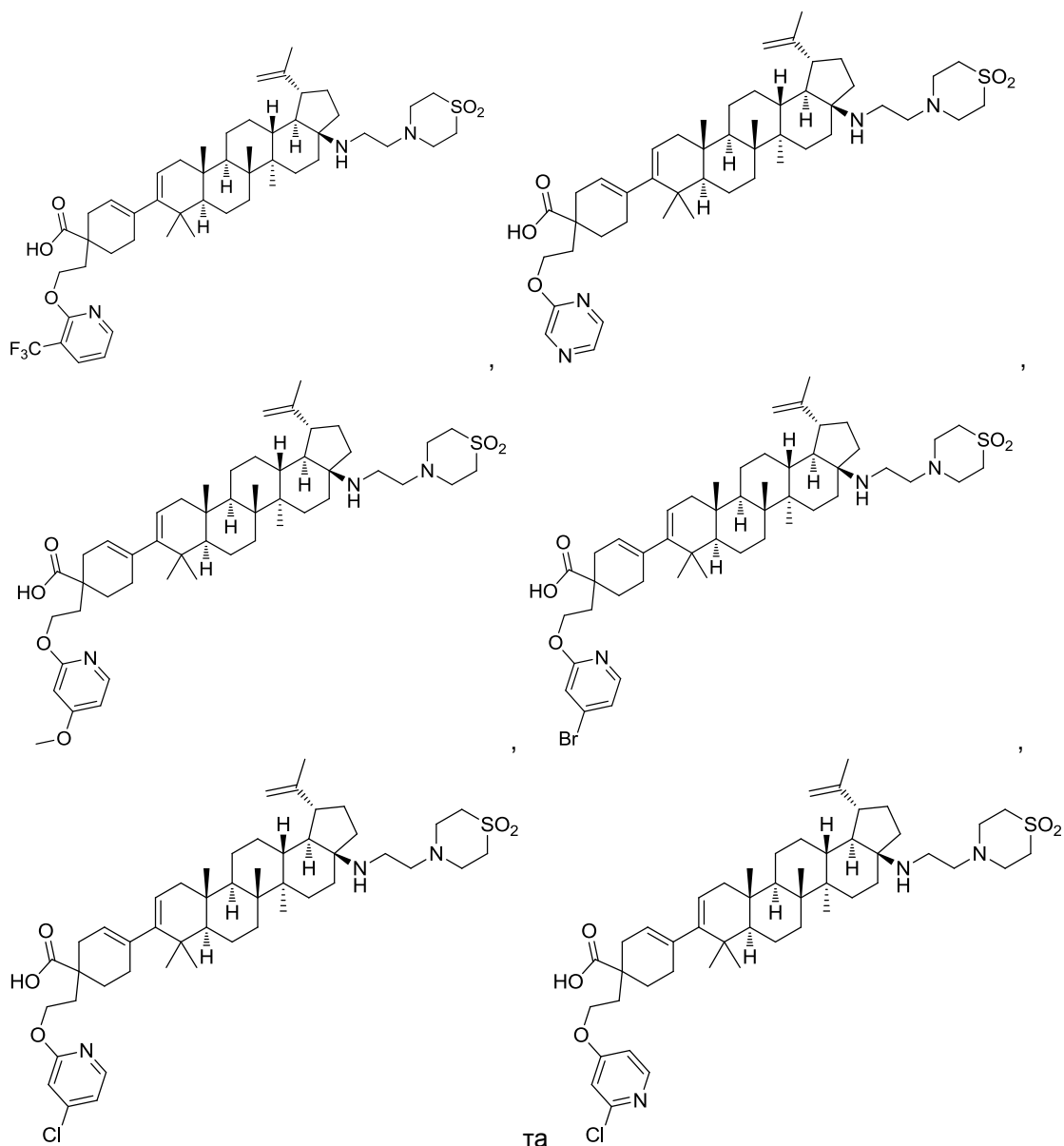




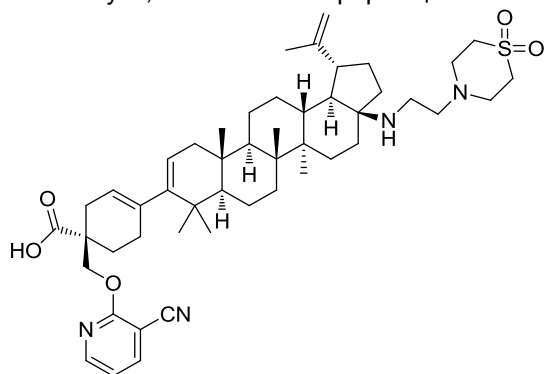


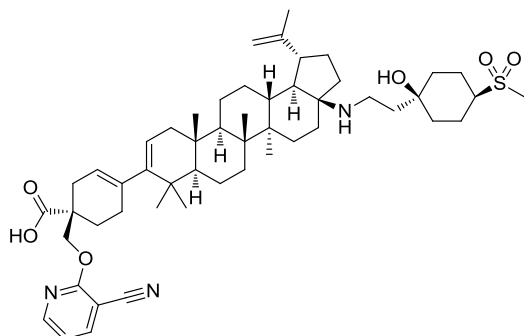
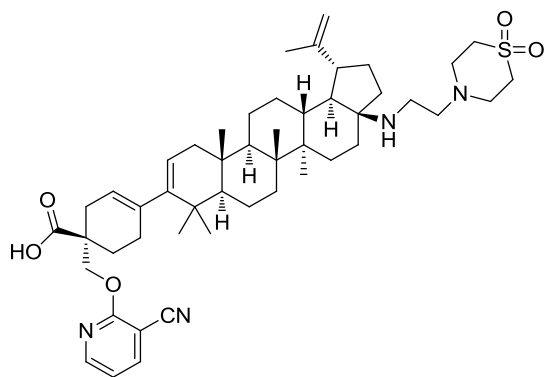




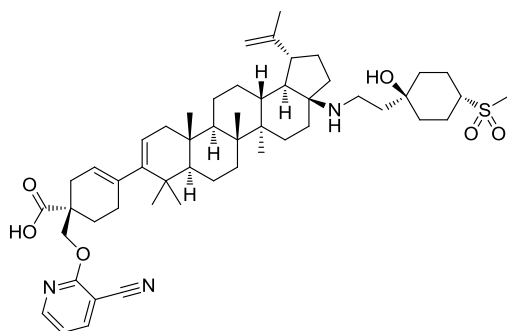


13. Сполука, включаючи її фармацевтично прийнятні солі, яку вибрано з групи:





та



14. Композиція, яка містить кількість однієї або декількох сполук, що покращує стан при ВІЛ, за п. 1 разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами та/або розріджувачами.
15. Композиція, яка містить кількість однієї або декількох сполук, що покращує стан при ВІЛ, за п. 11 разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами та/або розріджувачами.
16. Композиція, яка містить кількість однієї або декількох сполук, що покращує стан при ВІЛ, за п. 12 разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами та/або розріджувачами.
17. Композиція, яка містить кількість однієї або декількох сполук, що покращує стан при ВІЛ, за п. 13 разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами та/або розріджувачами.
18. Спосіб лікування ссавця, інфікованого вірусом ВІЛ, який полягає у введенні цьому ссавцю кількості сполуки, що покращує стан при ВІЛ, за п. 1 разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами та/або розріджувачами.
19. Спосіб лікування ссавця, інфікованого вірусом ВІЛ, який полягає у введенні цьому ссавцю кількості сполуки, що покращує стан при ВІЛ, за п. 12 разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами та/або розріджувачами.
20. Спосіб лікування ссавця, інфікованого вірусом ВІЛ, який полягає у введенні цьому ссавцю кількості сполуки, що покращує стан при ВІЛ, за п. 13, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами та/або розріджувачами.

