



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94568** (13) **C2**  
(51) **МПК (2011.01)**  
**C07C 401/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ СИНТЕЗУ АНАЛОГІВ ВІТАМІНУ D**

1

2

(21) a200611527

(22) 23.03.2005

(24) 25.05.2011

(86) PCT/DK2005/000203, 23.03.2005

(31) 60/558,546

(32) 02.04.2004

(33) US

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ХАНСЕН ЕРІК ТОРНГАРД, ДК, САБРО ТО-  
МАС ПЕТЕР, ДК, КЕЛВЕРЛІ МАРТІН ДЖОН, ДК,  
ПЕДЕРСЕН ХЕНРІК, ДК, ДЮССЕН ХАЙНЦ-  
ЙОЗЕФ ВІЛЬГЕЛЬМ, ДК

(73) ЛЕО ФАРМА А/С, ДК

(56) CALVERLEY M J: "SYNTHESIS OF MC 903, A  
BIOLOGICALLY ACTIVE VITAMIN D METABOLITE  
ANALOGUE" TETRAHEDRON, ELSEVIER  
SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 43,  
no. 20, 1987, pages 4609-4619

STEINMEYER ANDREAS ET AL: "Synthesis and  
biological activities of a new series of secosteroids:  
Vitamin D phosphonate hybrids" STEROIDS, vol. 66,  
no. 3-5, March 2001 (2001-03), pages 257-266

DAUBEN W G ET AL: "THE SYNTHESIS OF 25  
OXO-25-PHOSPHAVITAMIN D-3" TETRAHEDRON  
LETTERS, vol. 30, no. 6, 1989, pages 677-680

M. A. BLANCHETTE ET AL: "HORNER-  
WADSWORTH-EMMONS REACTIONS: USE OF  
LITHIUM CHLORIDE AND AN AMINE FOR BASE  
SENSITIVE COMPOUNDS" TETRAHEDRON  
LETTERS., vol. 25, no. 21, 1984, pages 2183-2186

RESUL B ET AL: "PHENYL-SUBSTITUTED  
PROSTAGLANDINS: POTENT AND SELECTIVE  
ANTIGLAUCOMA AGENTS" JOURNAL OF  
MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL  
SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 36, no. 2, 1993,  
pages 243-248

SOERENSEN, HANNE ET AL: "In vitro metabolism of  
Calcipotriol (MC 930), a vitamin D analog"  
BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, 39(2), 391-3

US 5247104 A (DELUCA ET AL), 21.09.1993

WO 87/00834 A (LEO PHARMACEUTICAL  
PRODUCTS LTD. A/S), 12.02.1987

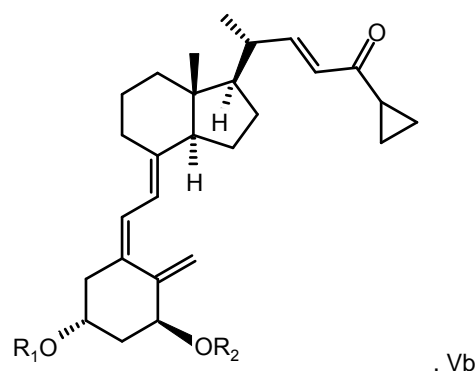
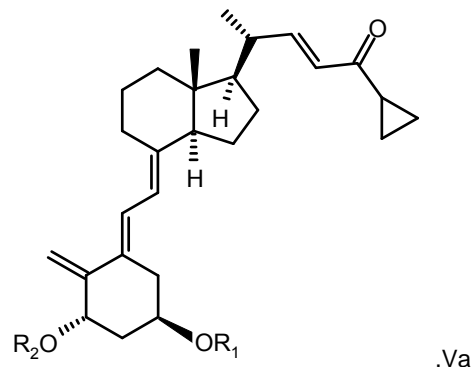
DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS  
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKAMOTO,  
MASATO ET AL: "Preparation of 1.alpha.,24-  
dihydroxy-22(E)-dehydrovitamin D3 and its

derivatives" XP002343720 retrieved from STN  
Database accession no. 1997:139652

WO 2004/037781 A (LEO PHARMA A/S; BINDERUP,  
ERNST, TORNDAL; HANSEN, KAI, HOLST;  
BRETTING), 06.05.2004

WO 2005/051903 A (LABORATORIOS VINAS S.A;  
BUXADE VINAS, ANTONIO; CONCHILLO TERUEL,  
ANTON), 09.06.2005

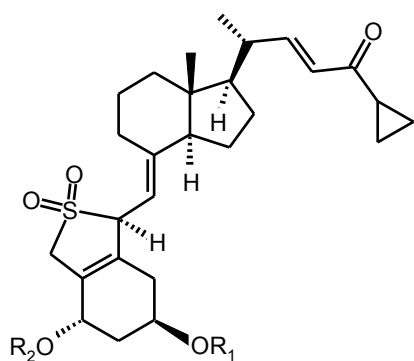
(57) 1. Спосіб одержання сполуки загальної струк-  
тури Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVIa, XVIb,  
відповідно,



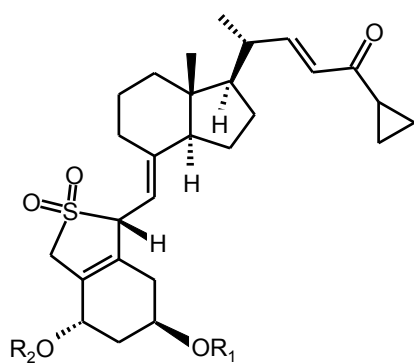
(13) **C2**

(11) **94568**

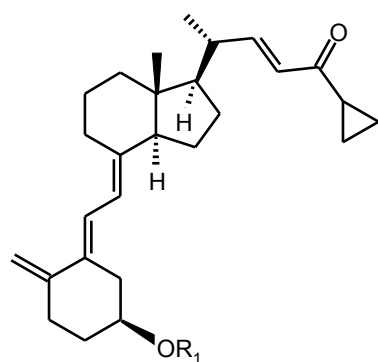
(19) **UA**



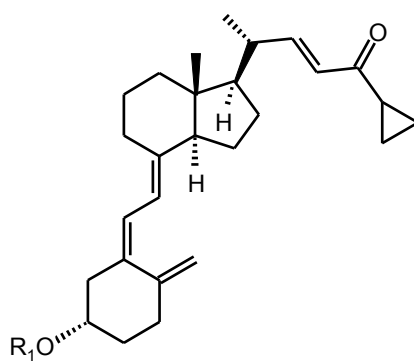
, VIIIa



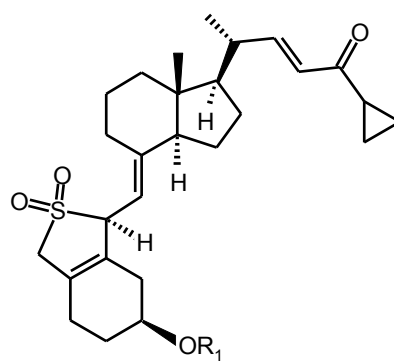
, VIIIb



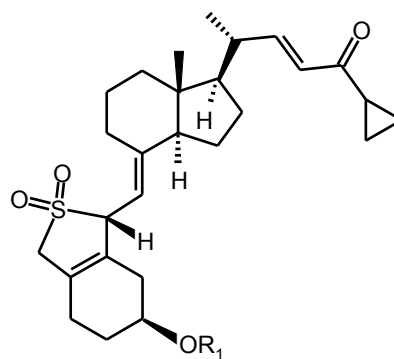
, XIVa



, XIVb

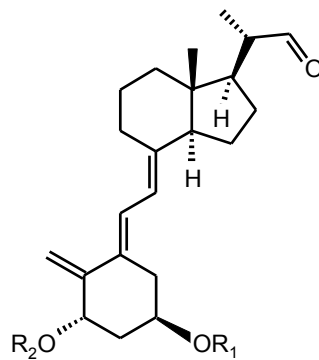


, XVIa

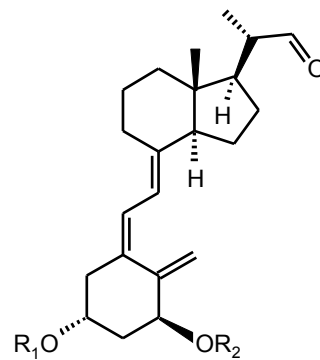


, XVIb

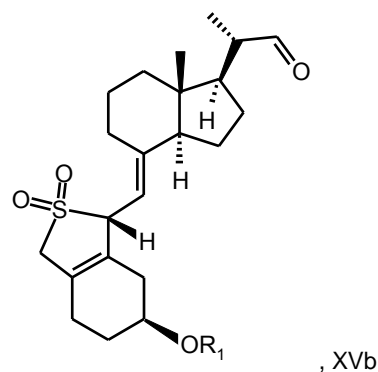
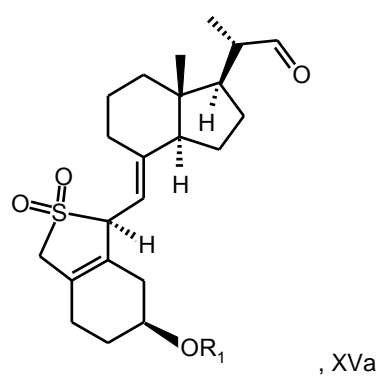
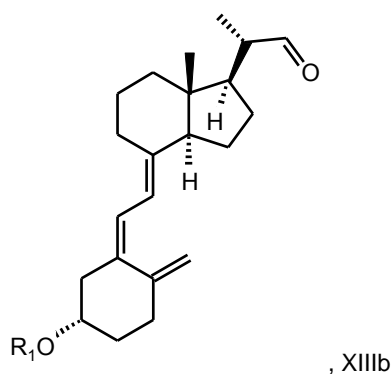
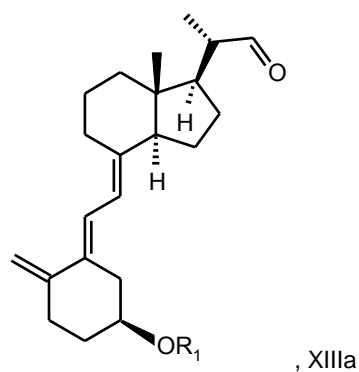
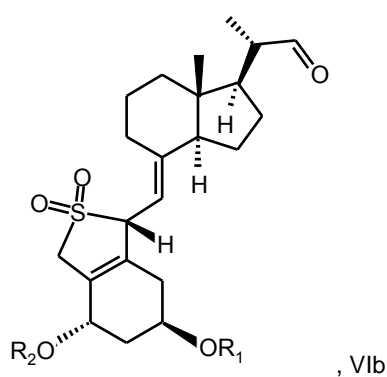
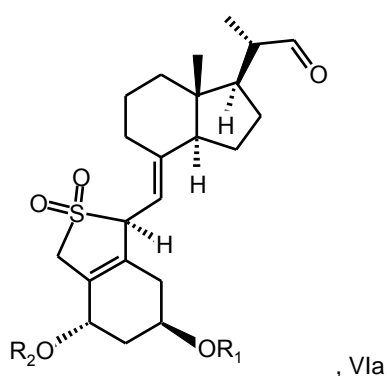
де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу; причому спосіб включає в себе введення у взаємодію сполуки загальної структури IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa, XVb, відповідно,



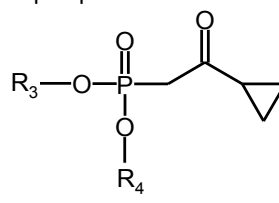
, IIIa



, IIIb

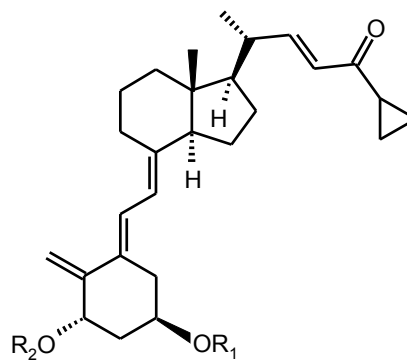


де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як указано вище,  
з фосфонатом загальної структури VII

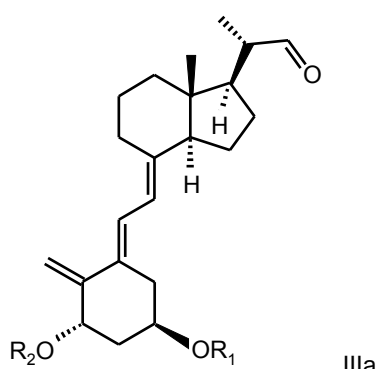


де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи.

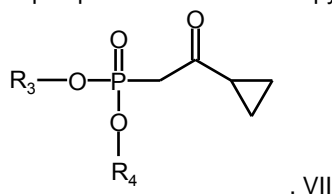
2. Спосіб за п. 1 одержання сполуки загальної структури Va



де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу; причому спосіб включає в себе взаємодію сполуки загальної структури IIIa

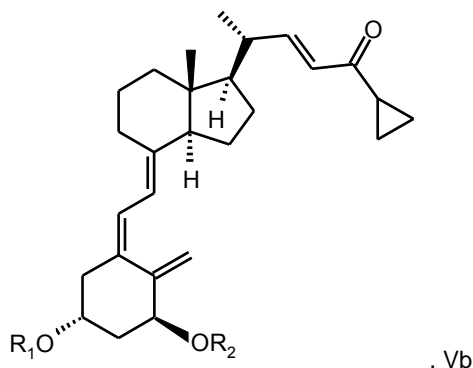


де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, як указано вище,  
з фосфонатом загальної структури VII

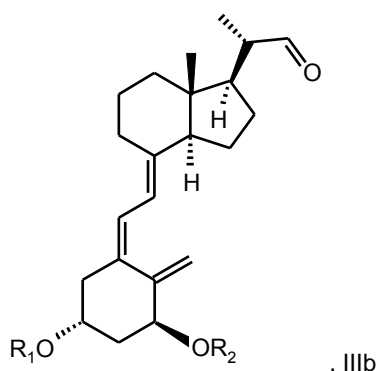


де R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є однаковими або різними і являють собою C<sub>1-20</sub>алкіл, галогенC<sub>1-20</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-20</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, арC<sub>1-20</sub>алкіл, арC<sub>2-10</sub>алкеніл, арC<sub>2-10</sub>алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи.

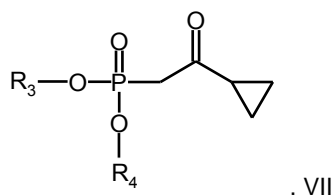
3. Спосіб за п. 1 одержання сполуки загальної структури Vb



де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є однаковими або різними і кожний являє собою водень або захисну гідроксигрупу; причому спосіб включає в себе взаємодію сполуки загальної структури IIIb

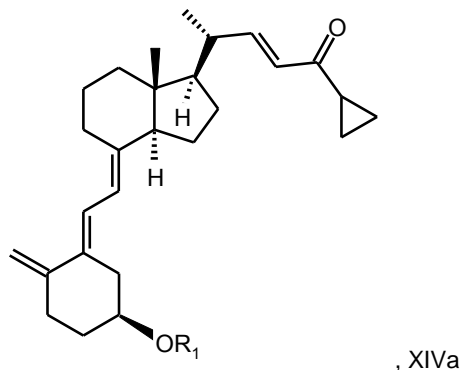


де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, як указано вище,  
з фосфонатом загальної структури VII

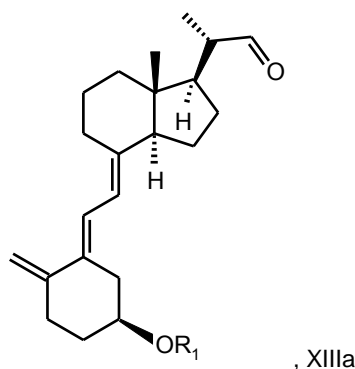


де R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є однаковими або різними і являють собою C<sub>1-20</sub>алкіл, галогенC<sub>1-20</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-20</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, арC<sub>1-20</sub>алкіл, арC<sub>2-10</sub>алкеніл, арC<sub>2-10</sub>алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи.

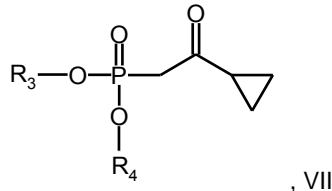
4. Спосіб за п. 1 одержання сполуки загальної структури XIVa



де R<sub>1</sub> являє собою водень або захисну гідроксигрупу, причому спосіб включає в себе взаємодію сполуки загальної структури XIIIa

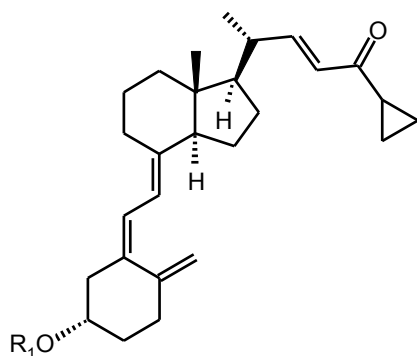


де R<sub>1</sub> такий, як указано вище,  
з фосфонатом загальної структури VII



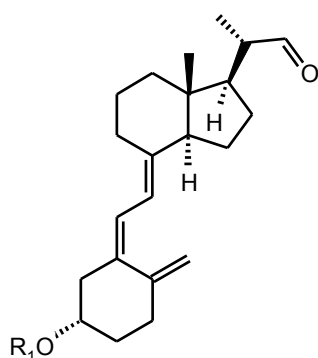
де R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є однаковими або різними і являють собою C<sub>1-20</sub>алкіл, галогенC<sub>1-20</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-20</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, арC<sub>1-20</sub>алкіл, арC<sub>2-10</sub>алкеніл, арC<sub>2-10</sub>алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи.

5. Спосіб за п. 1 одержання сполуки загальної структури XIVb



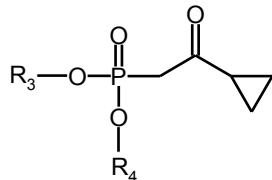
, XIVb

де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, причому спосіб включає в себе взаємодію сполуки загальної структури XIIIb



, XIIIb

де  $R_1$  такий, як указано вище, з фосфонатом загальної структури VII



, VII

де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, де  $R_3$  і  $R_4$  являють собою  $(C_1-C_6)$ алкіл.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, де  $R_3$  і  $R_4$  являють собою метил або етил.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, де  $R_1$  і  $R_2$  являють собою водень або  $(C_1-C_6)$ алкілсиліл.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, де  $R_1$  і  $R_2$  являють собою водень або трет-бутилдиметилсиліл.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, де реакцію з фосфонатом загальної структури VII здійснюють в умовах фазового перенесення.

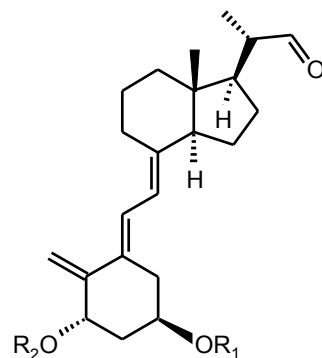
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, де реакцію з фосфонатом загальної структури VII здійснюють в умовах фазового перенесення в суміші толуолу або ксилолу і води з галогенідом тетраалкіламонію як каталізатором фазового перенесення і з гідроксидом луж-

ного металу і/або гідроксидом тетраалкіламонію як основою.

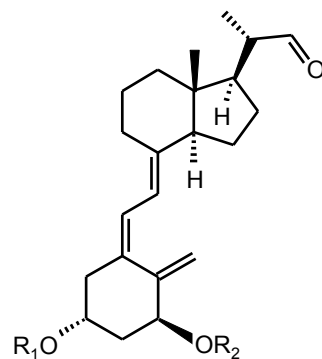
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де реакцію з фосфонатом загальної структури VII здійснюють при температурі в інтервалі 10-50 °C.

13. Спосіб одержання кальципотріолу або моногідрату кальципотріолу, що включає стадії:

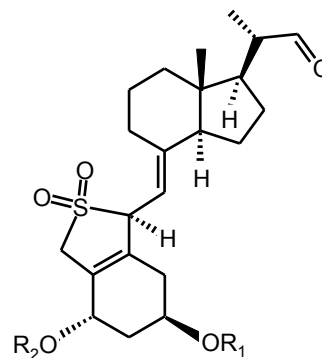
i) взаємодія сполуки загальної структури IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa або XVb, відповідно,



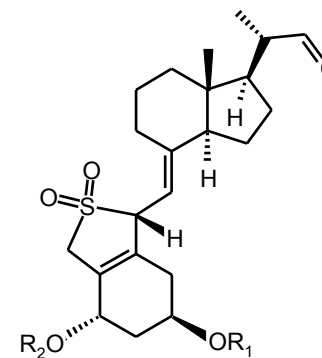
, IIIa



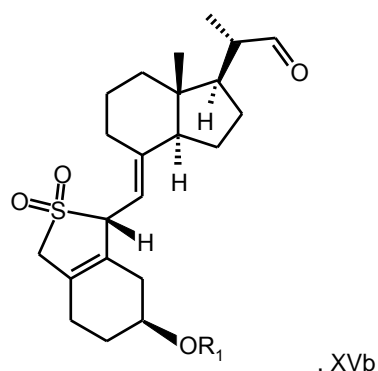
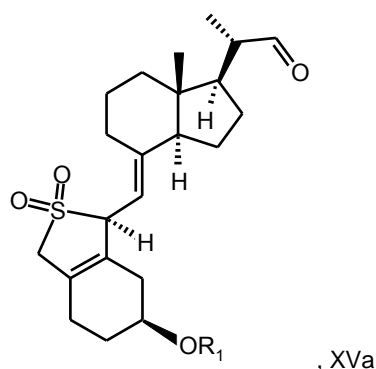
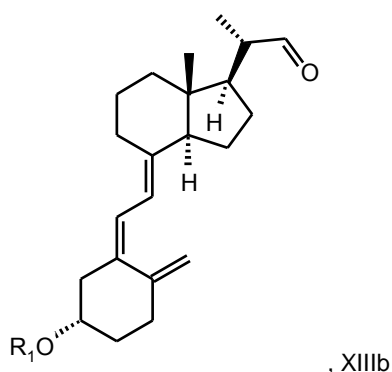
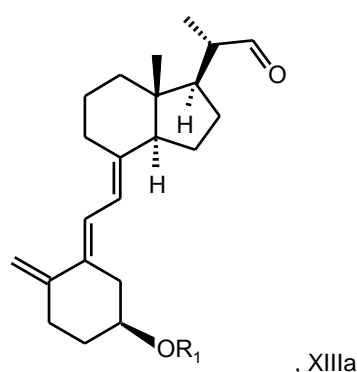
, IIIb



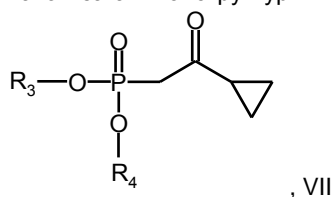
, VIa



, VIb



де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу, з фосфонатом загальної структури VII

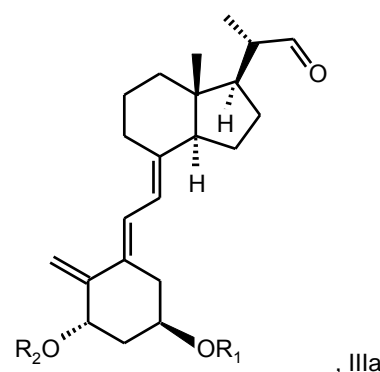


де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, у присутності основи;

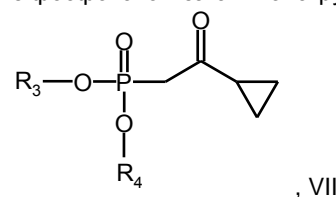
ii) перетворення одержаних сполук загальної структури Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVIa, XVIb, відповідно, за допомогою однієї або більше стадій у кальцитріол або моногідрат кальцитріолу.

14. Спосіб одержання кальцитріолу або моногідрату кальцитріолу за п. 13, що включає стадії:

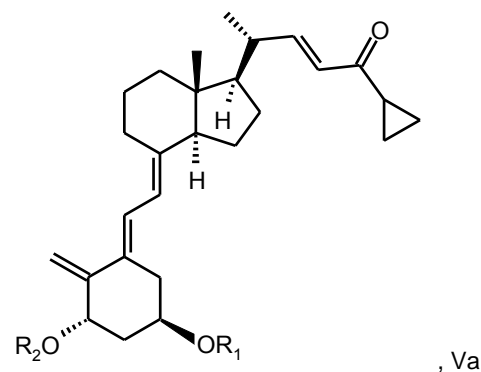
(i) взаємодія сполуки загальної структури IIIa



де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу, з фосфонатом загальної структури VII

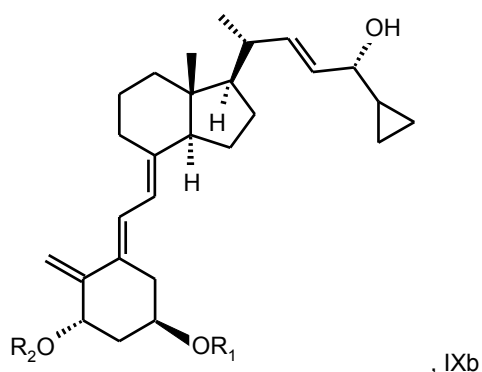
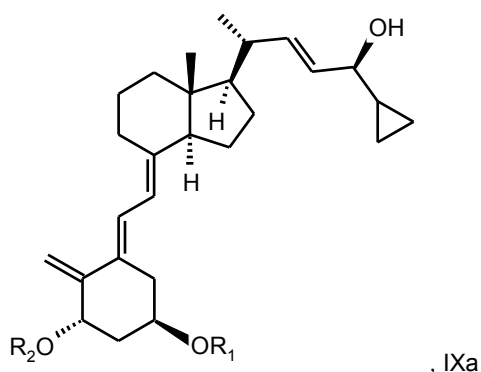


де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи, з одержанням сполуки загальної структури Va

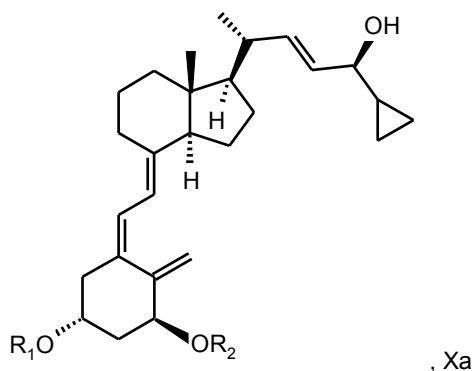


де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(ii) відновлення сполуки загальної структури Va прийнятним відновлювальним засобом з одержанням сполуки загальної структури IXa або суміші сполук загальної структури IXa і IXb



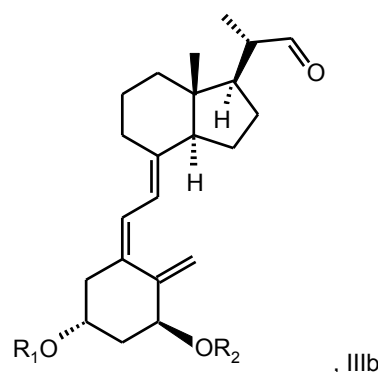
де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
 (iii) необов'язкове виділення сполуки загальної структури IXa з суміші сполук загальної структури IXa і IXb;  
 (iv) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa



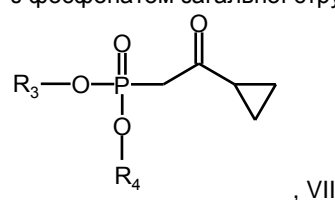
де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
 (v) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Xa, з одержанням кальципотріолу; і  
 (vi) необов'язкова кристалізація кальципотріолу з суміші органічного розчинника і води з одержанням моногідрату кальципотріолу.

15. Спосіб одержання кальципотріолу або моногідрату кальципотріолу за п. 13, що включає стадії:

(i) взаємодія сполуки загальної структури IIIb

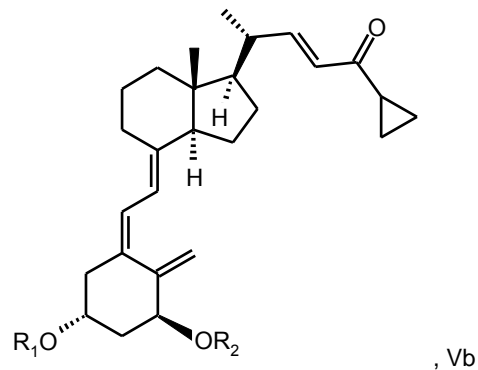


де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу, з фосфонатом загальної структури VII

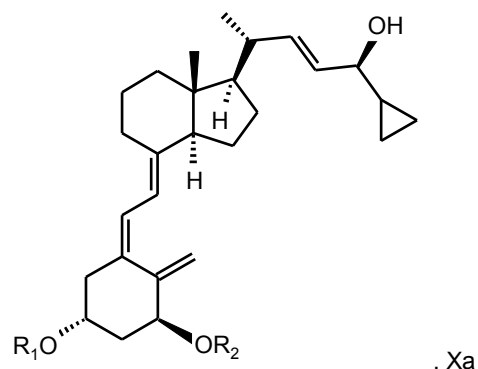


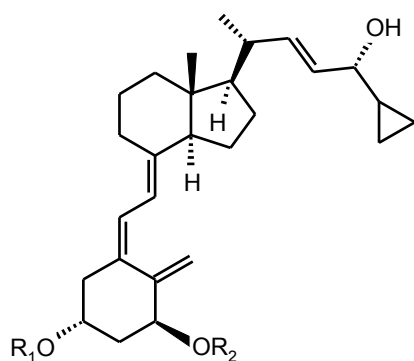
де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи,

з одержанням сполуки загальної структури Vb



де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
 (ii) відновлення сполуки загальної структури Vb прийнятим відновлювальним засобом, з одержанням сполуки загальної структури Xa або суміші сполук загальної структури Xa і Xb





, Xb

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

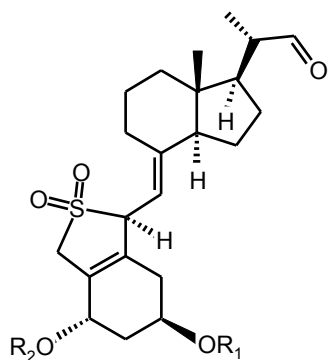
(iii) необов'язкове виділення сполуки загальної структури Ха з суміші сполук загальної структури Ха і Хб;

(iv) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Ха з одержанням кальципотріолу; і

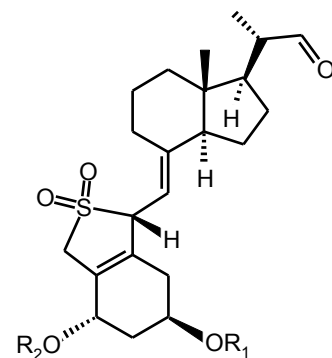
(v) необов'язкова кристалізація кальципотріолу з суміші органічного розчинника і води з одержанням моногідрату кальципотріолу.

16. Спосіб одержання кальципотріолу або моногідрату кальципотріолу за п. 13, що включає стадії:

(i) взаємодія сполуки загальної структури VIa і/або VIb

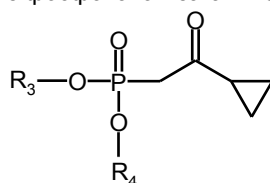


, VIa



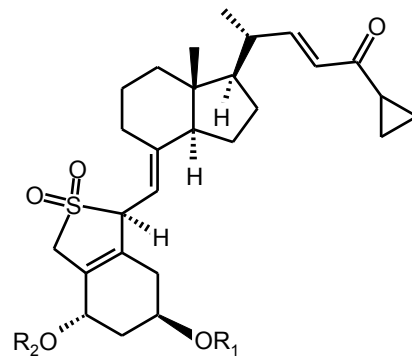
, VIb

де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу, з фосфонатом загальної структури VII

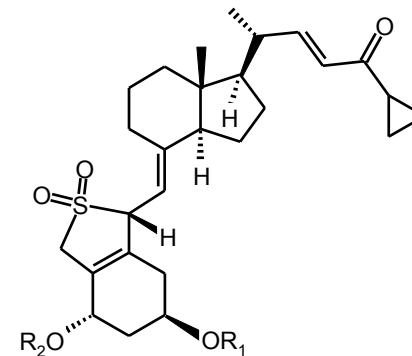


, VII

де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи, з одержанням сполуки загальної структури VIIIa і/або VIIIb



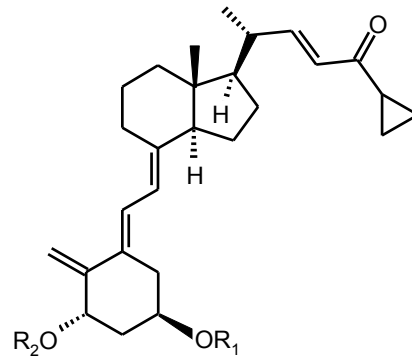
, VIIIa



, VIIIb

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(ii) нагрівання сполук загальної структури VIIIa і/або VIIIb вище 60 °C в присутності основи, з одержанням сполуки загальної структури Va

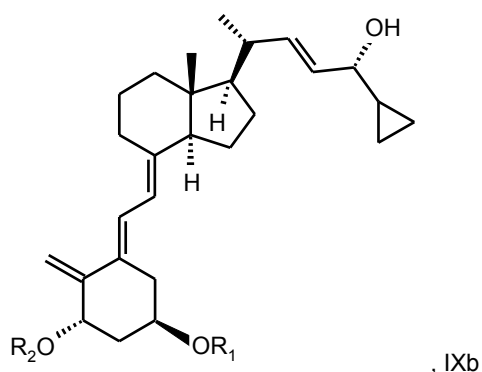
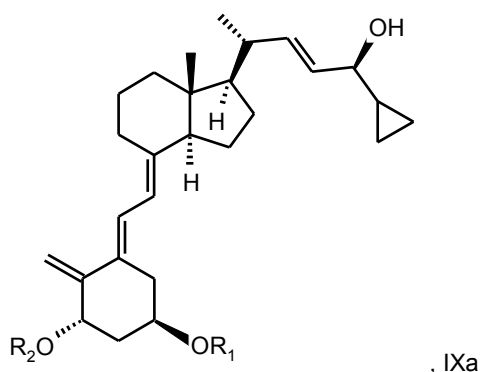


, Va

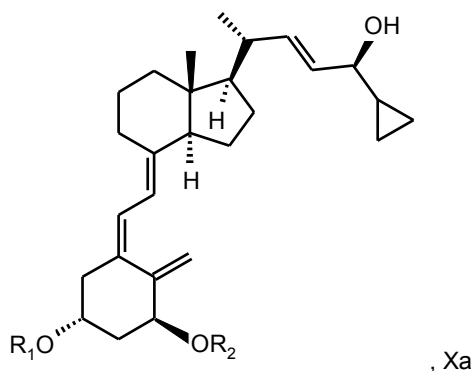
де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(iii) відновлення сполуки загальної структури Va прийнятним відновлювальним засобом, з одержанням сполуки загальної структури IXa або суміші сполук загальної структури IXa і IXb



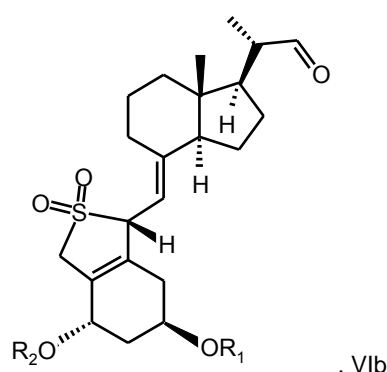
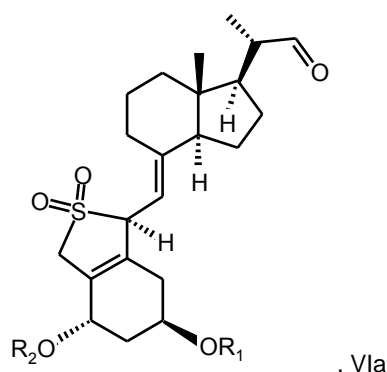


де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
(iv) необов'язкове виділення сполуки загальної структури IXa з суміші сполук загальної структури IXa і IXb;  
(v) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa

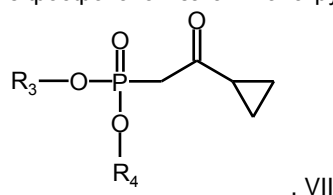


де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
(vi) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Xa з одержанням кальципотріолу; і  
(vii) необов'язкова кристалізація кальципотріолу з суміші органічного розчинника і води з одержанням моногідрату кальципотріолу.

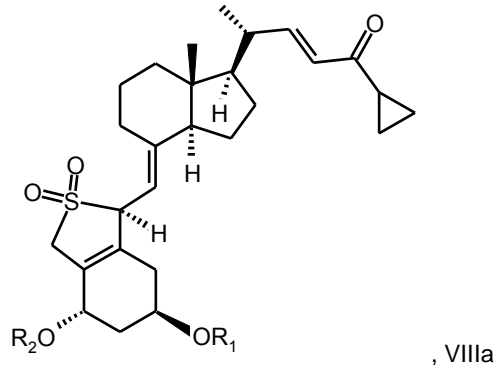
17. Спосіб одержання кальципотріолу або моногідрату кальципотріолу за п. 13, що включає стадії:  
(i) взаємодія сполуки загальної структури VIa і/або VIb

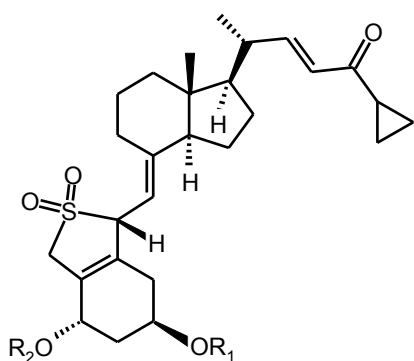


де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу, з фосфонатом загальної структури VII



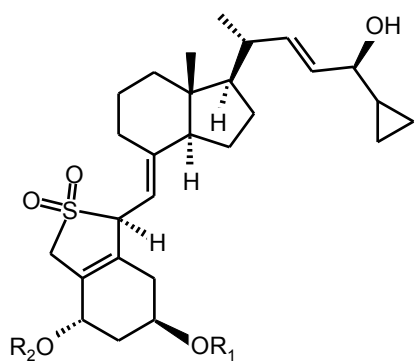
де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи, з одержанням сполуки загальної структури VIIIa і/або VIIIb



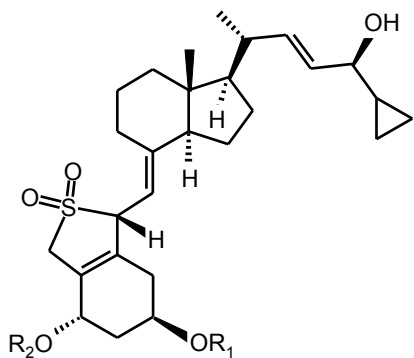


, VIIIb

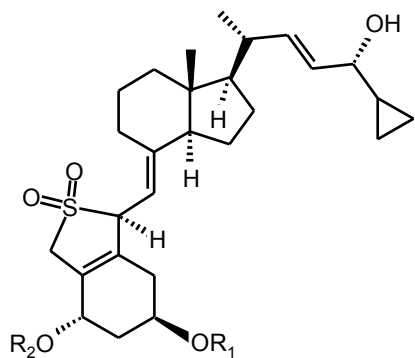
де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
(ii) відновлення сполуки загальної структури VIIIa і/або VIIIb прийнятним відновлювальним засобом в інертному розчиннику, з одержанням сполук загальної структури XIaа і/або XIbа або суміші сполук загальної структури XIaа і/або XIbа і XIab і/або XIbb



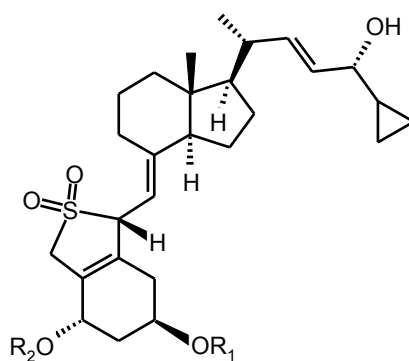
, XIaа



, XIbа

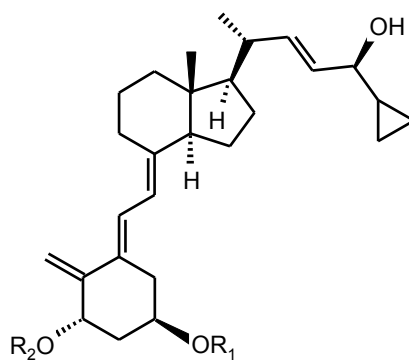


, XIab



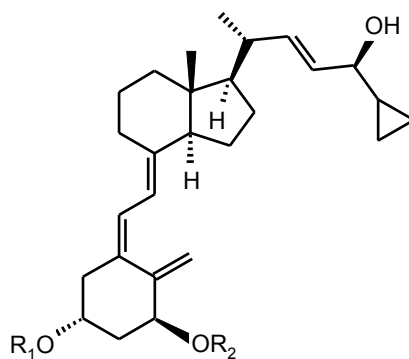
, XIbb

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
(iii) необов'язкове виділення сполуки загальної структури XIaа і/або XIbа з реакційної суміші;  
(iv) нагрівання сполук загальної структури XIaа і/або XIbа вище  $60^\circ\text{C}$  в присутності основи, з одержанням сполуки загальної структури IXа



, IXа

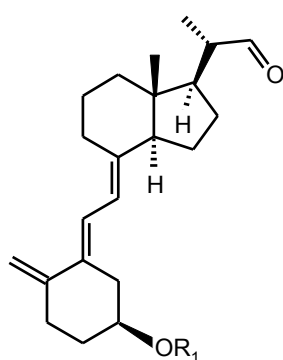
де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
(v) необов'язкове виділення сполуки загальної структури IXа з реакційної суміші;  
(vi) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXа в сполуку загальної структури Xа



, Xа

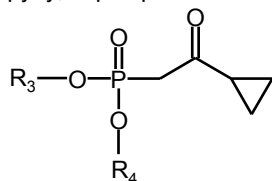
де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
(vii) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Xа з одержанням кальципотріолу; і  
(viii) необов'язкова кристалізація кальципотріолу з суміші органічного розчинника і води з одержанням моногідрату кальципотріолу, де стадії (vi) і (vii) можуть здійснюватися в зворотному порядку.

18. Спосіб одержання кальципотріолу або моногідрату кальципотріолу за п. 13, що включає стадії:  
(i) взаємодія сполуки загальної структури XIIIа



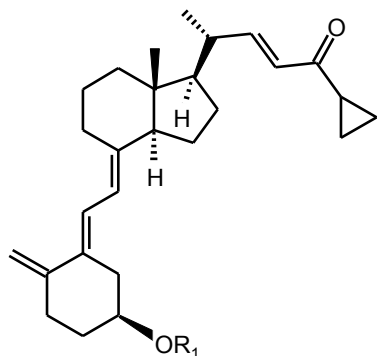
, XIIIa

де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, з фосфонатом загальної структури VII



, VII

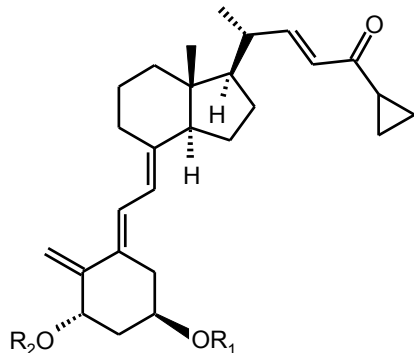
де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, в присутності основи, з одержанням сполуки загальної структури XIVa



, XIVa

де  $R_1$  такий, як визначено вище;

(ii) гідроксилювання сполуки загальної структури XIVa прийнятним гідроксилюючим засобом, з одержанням сполуки загальної структури Va



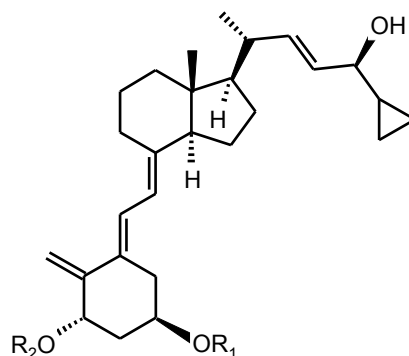
, Va

де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  є воднем;

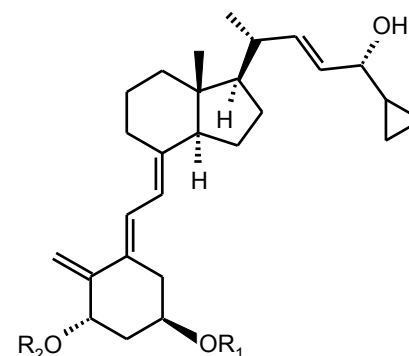
(iii) необов'язкова взаємодія сполуки загальної структури Va, де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  являє собою водень з прийнятним захисним засобом,

з одержанням сполуки загальної структури Va, де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою захисну гідроксигрупу;

(iv) відновлення сполуки загальної структури Va прийнятним відновлювальним засобом, з одержанням сполуки загальної структури IXa або суміші сполук загальної структури IXa і IXb



, IXa

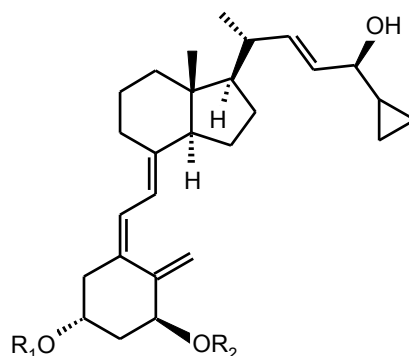


, IXb

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(v) необов'язкове виділення сполуки загальної структури IXa з суміші сполук загальної структури IXa і IXb;

(vi) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa



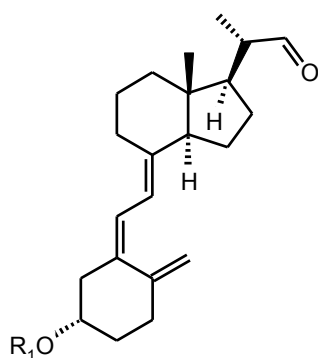
, Xa

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(vii) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Xa з одержанням кальципотріолу;

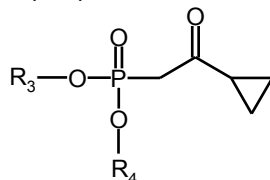
(viii) необов'язкова кристалізація кальципотріолу з суміші органічного розчинника і води з одержанням моногідрату кальципотріолу.

19. Спосіб одержання кальципотріолу або моногідрату кальципотріолу за п. 13, що включає стадії:  
(i) взаємодія сполуки загальної структури XIIIb



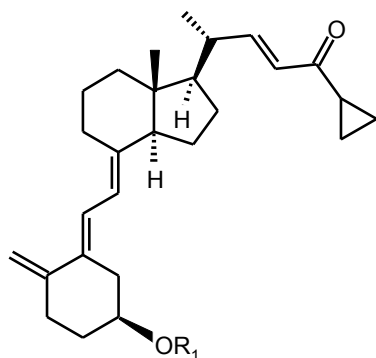
, XIIIb

де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу,  
з фосфонатом загальної структури VII



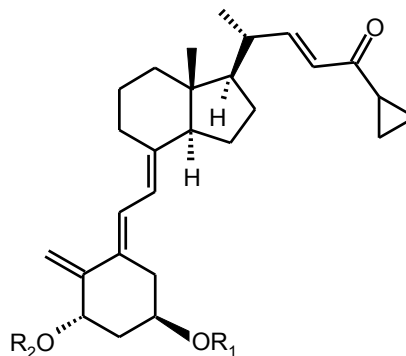
, VII

де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю,  
в присутності основи,  
з одержанням сполуки загальної структури XIVb,  
де  $R_1$  такий, як визначено вище;  
(ii) фотоізомеризація сполуки загальної структури XIVb в сполуку загальної структури XIVa



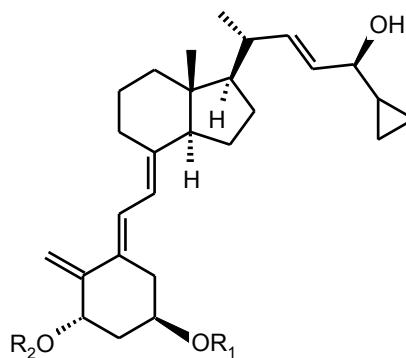
, XIVa

де  $R_1$  такий, як визначено вище;  
(iii) гідроксидування сполуки загальної структури XIVa прийнятним гідроксидуючим засобом,  
з одержанням сполуки загальної структури Va

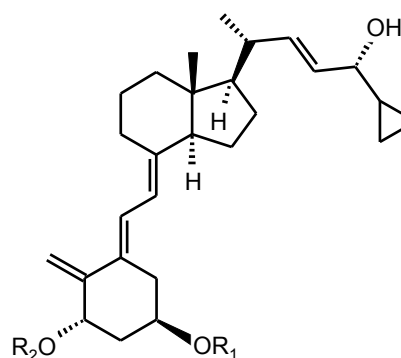


, Va

де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  є воднем;  
(iv) необов'язкова взаємодія сполуки загальної структури Va, де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  являє собою водень з прийнятним захисним засобом,  
з одержанням сполуки загальної структури Va, де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою захисну гідроксигрупу;  
(v) відновлення сполуки загальної структури Va прийнятним відновлювальним засобом,  
з одержанням сполуки загальної структури IXa або суміші сполук загальної структури IXa і IXb

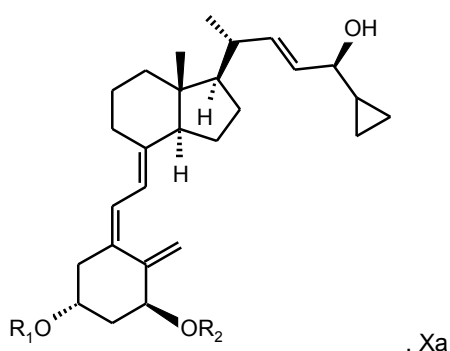


, IXa



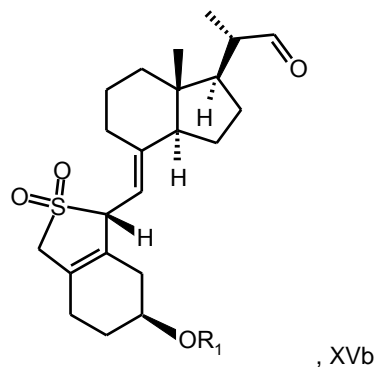
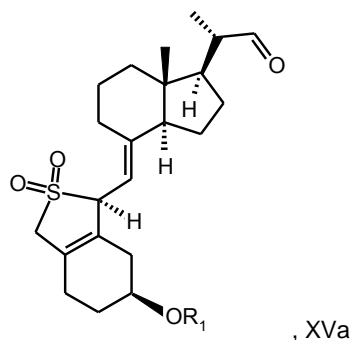
, IXb

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
(vi) необов'язкове виділення сполуки загальної структури IXa з суміші сполук загальної структури IXa і IXb;  
(vii) фотоізомеризацію сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa

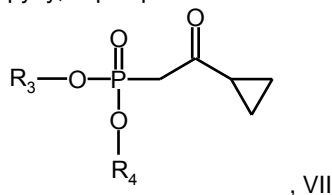


де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;  
(viii) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Xa з одержанням кальципотріолу; і  
(ix) необов'язкова кристалізація кальципотріолу з суміші органічного розчинника і води з одержанням моногідрату кальципотріолу.

20. Спосіб одержання кальципотріолу або моногідрату кальципотріолу за п. 13, що включає стадії:  
(i) взаємодія сполуки загальної структури XVa і/або XVb

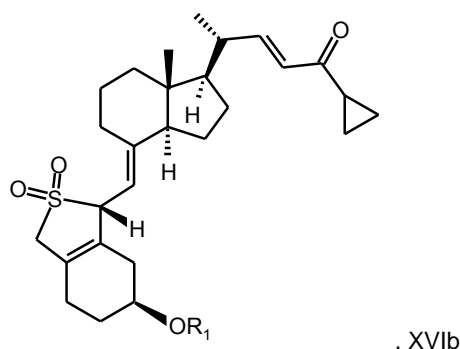
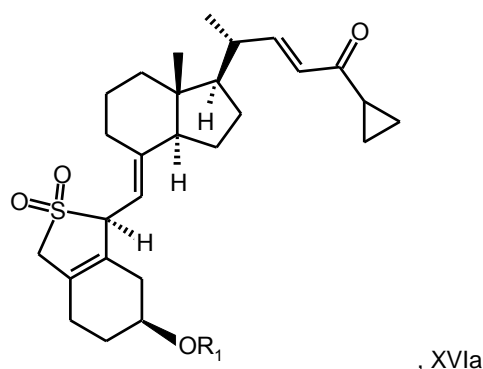


де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, з фосфонатом загальної структури VII

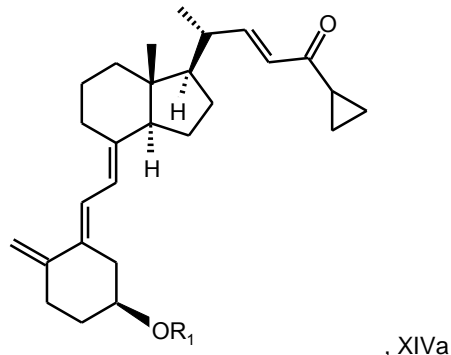


де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю,

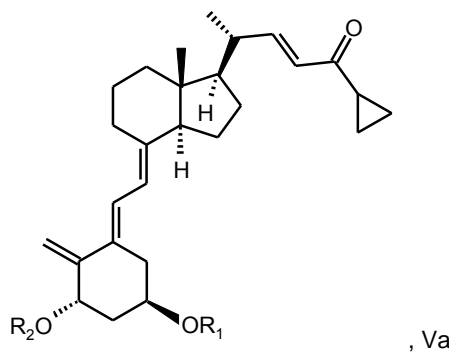
в присутності основи,  
з одержанням сполуки загальної структури XVIa і/або XVIb



де  $R_1$  такий, як визначено вище;  
(ii) нагрівання сполук загальної структури XVIa і/або XVIb вище 60 °C в присутності основи,  
з одержанням сполуки загальної структури XIVa



де  $R_1$  такий, як визначено вище;  
(iii) гідроксилування сполуки загальної структури XIVa прийнятним гідроксилуючим засобом,  
з одержанням сполуки загальної структури Va



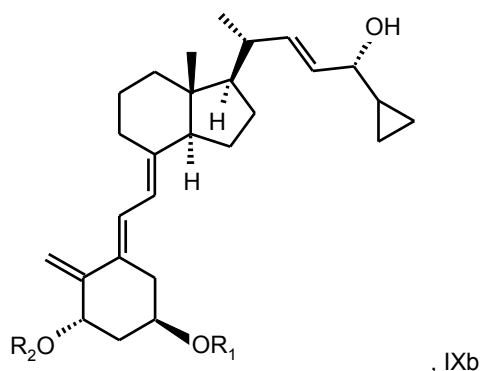
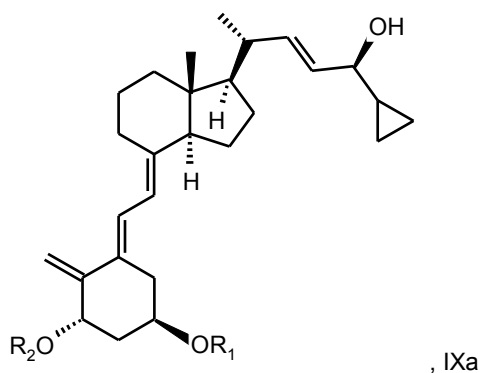
де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  є воднем;

(iv) необов'язкова взаємодія сполуки загальної структури Va, де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  являє собою водень, з прийнятним захисним засобом,

з одержанням сполуки загальної структури Va, де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою захисну гідроксигрупу;

(v) відновлення сполуки загальної структури Va прийнятним відновлювальним засобом,

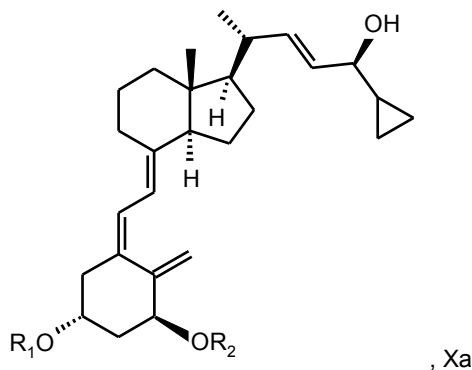
з одержанням сполуки загальної структури IXa або суміші сполук загальної структури IXa і IXb



де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(vi) необов'язкове виділення сполуки загальної структури IXa з суміші сполук загальної структури IXa і IXb;

(vii) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa



де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(viii) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Xa з одержанням кальцитріолу; і (ix) необов'язкова кристалізація кальцитріолу з суміші органічного розчинника і води з одержанням моногідрату кальцитріолу.

21. Спосіб за будь-яким з пп. 13-20, де  $R_3$  і  $R_4$  являють собою  $(C_1-C_6)$ алкіл.

22. Спосіб за будь-яким з пп. 13-20, де  $R_3$  і  $R_4$  являють собою метил або етил.

23. Спосіб за будь-яким з пп. 13-22, де  $R_1$  і  $R_2$  являють собою водень або  $(C_1-C_6)$ алкілсиліл.

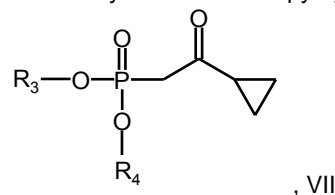
24. Спосіб за будь-яким з пп. 13-22, де  $R_1$  і  $R_2$  являють собою водень або трет-бутилдиметилсиліл.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 13-24, де реакцію з фосфонатом загальної структури VII здійснюють в умовах фазового перенесення.

26. Спосіб за будь-яким з пп. 13-24, де реакцію з фосфонатом загальної структури VII здійснюють в умовах фазового перенесення в суміші толуолу або ксилолу і води з галогенідом тетраалкіламонію або гідросульфатом тетраалкіламонію як каталізатором фазового перенесення і з гідроксидом лужного металу і/або гідроксидом тетраалкіламонію як основою.

27. Спосіб за будь-яким з пп. 13-26, де реакцію з фосфонатом загальної структури VII здійснюють при температурі в інтервалі 10-50 °C.

28. Сполука загальної структури VII



де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою  $C_{1-20}$ алкіл, галоген $C_{1-20}$ алкіл, гідроксі $C_{1-20}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл, ар $C_{1-20}$ алкіл, ар $C_{2-10}$ алкеніл, ар $C_{2-10}$ алкініл або арил, де арил являє собою ароматичний карбоциклічний цикл, який містить 6-20 атомів вуглецю, за умови, що сполука не є діетиловим ефіром (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти.

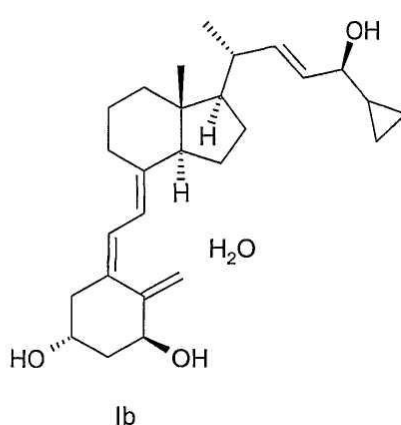
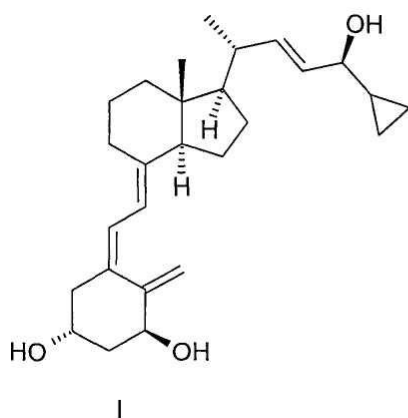
29. Застосування діетилового ефіру (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти у виробництві кальцитріолу або моногідрату кальцитріолу.

30. Застосування сполуки за п. 29 у виробництві кальцитріолу або моногідрату кальцитріолу.

Даний винахід стосується нових проміжних сполук, які є застосовними в синтезі кальцитриолу {(5Z, 7E, 22E, 24S)-24-циклопропіл-9,10-секохолу-5,7,10 (19), 22-тетраен-1 $\alpha$ -3 $\beta$ -24-триол} і способів його отримання. Крім того, даний винахід стосується застосування проміжних сполук, отриманих вказаними способами для отримання кальцитриолу або моногідрату кальцитриолу.

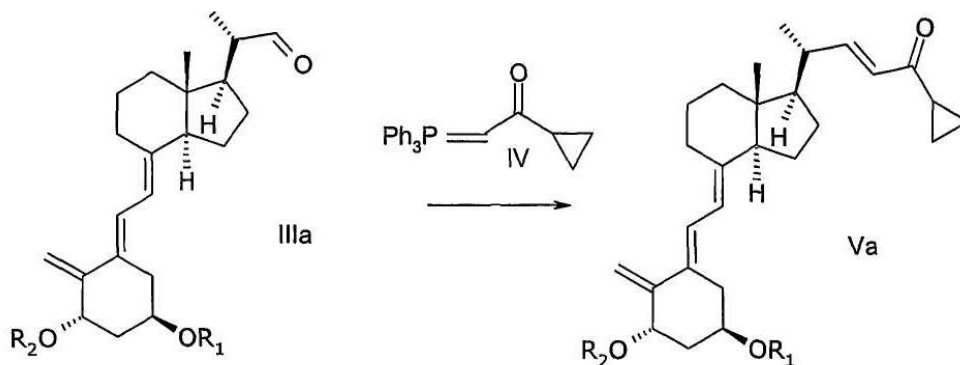
Кальцитриол або кальцитриєн (структура I) [CAS 112965-21-6] демонструє високу активність при інгібуванні небажаної проліферації епідерма-

льних кератиноцитів [F.A.C.M. Castellijns, M.J. Gerritsen, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems, P.J. van Erp, P.C.M. van de Kerkhof; Acta Derm. Venereol. 79, 11, 1999]. Ефективність кальцитриолу (Ia) і моногідрату кальцитриолу (Ib) при лікуванні псоріазу була показана в ряді клінічних випробувань [D.M. Ashcroft et al; Brit. Med. J. 320, 963-67, 2000] і кальцитриол в цей час застосовується в деяких промислових лікарських готових формах.



Ключовою стадією в синтезі кальцитриолу або проміжних сполук, застосованих для синтезу кальцитриолу, є приєднання бічного ланцюга циклопропіленону до CD-циклу прийнятних попередників, які були описані, за допомогою реагенту Віттіга IV. Наприклад, в промисловому синтезі кальцитриолу циклопропіл, що містить бічний ланцюг фосфору IV взаємодіє з альдегідом IIIa в

реакції Віттіга з отриманням енону Va, де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> являють собою трет-бутилдиметилсиліл [дивіться, наприклад, WO 87/00834 або M.J. Calverley; Tetrahedron, 43 (20), 4609-19, 1987]. Потім кальцитриол отримують з ключової проміжної сполуки Va відновленням C-24 спирту з подальшими фотоізомеризацією і видаленням силільних захисних груп.



Способи Віттіга з використанням фосфору IV мають ряд недоліків, особливо при крупномасштабному синтезі:

а) Під час реакції утворення C=C-зв'язку як побічний продукт утворюється трифенілфосфіноксид, який важко видалити з реакційної суміші. Утворення трифенілфосфіноксиду в цей час включає додаткову хроматографічну стадію до способу, викладеному вище;

б) Крім того, для реакції Віттіга необхідні температури реакції вище 95°C внаслідок низької реа-

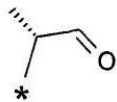
кційної здатності фосфору IV. Більш низькі температури реакції були б переважними при промисловому способі.

Задачею даного винаходу є розробка альтернативного способу, який міг би подолати одну або декілька з різних проблем і недоліків, описаних вище. Даний винахід, таким чином, стосується нового способу, який можна провести при більш низькій температурі і який дозволяє уникнути трудомістке хроматографічне видалення трифенілфосфіноксиду для отримання проміжних сполук,

застосовних для синтезу кальципотриолу, таких як енон загальної структури Va.

Суть винаходу

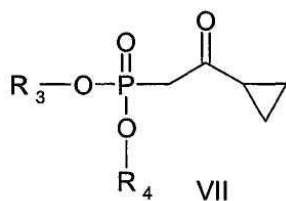
Несподівано було виявлено, що сполука загальної структури IIa,



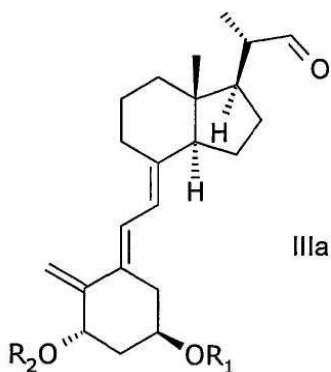
IIa ,

в якій атом вуглецю, помічений зірочкою, або сполучений одинарним зв'язком з атомом вуглецю фрагмента аналога вітаміну D при C-17, або з фрагментом попередника для синтезу аналога вітаміну D при аналогічному положенні C-17,

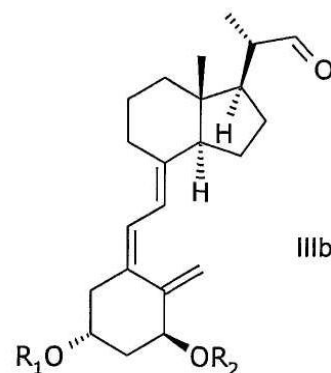
може взаємодіяти з фосфонатом загальної структури VII,



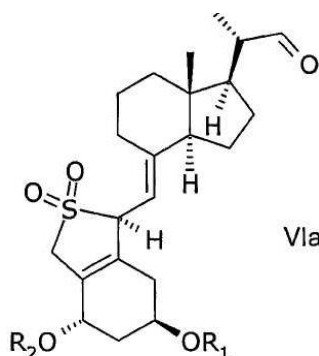
VII



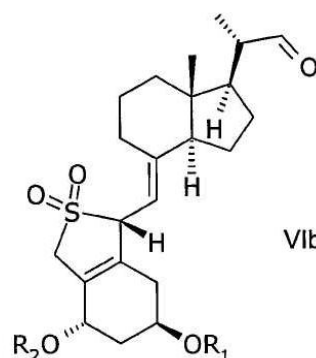
IIIa



IIIb



VIa

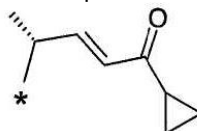


VIb

в якій R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

в присутності основи,

з отриманням сполуки загальної структури II,

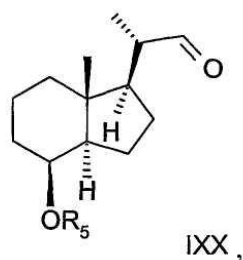
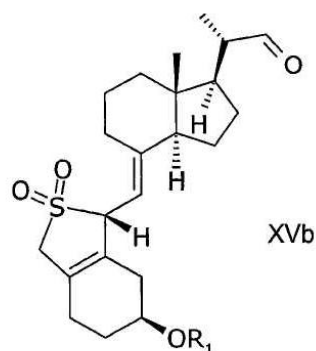
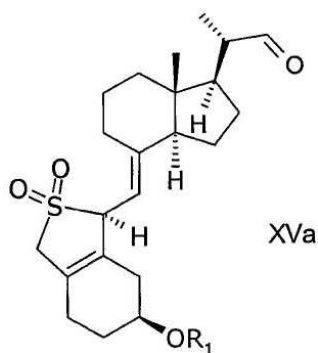
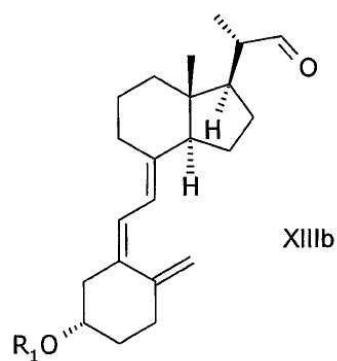
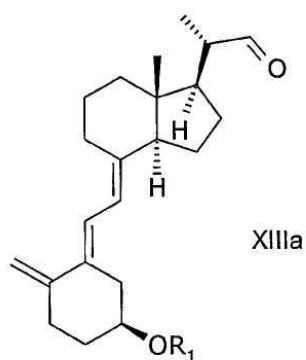


II

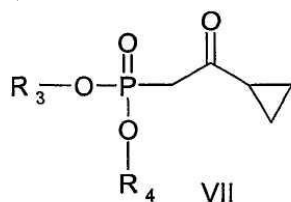
в якій атом вуглецю, помічений зірочкою, або сполучений одинарним зв'язком з атомом вуглецю фрагмента аналога вітаміну D при C-17, або з фрагментом попередника для синтезу аналога вітаміну D при аналогічному положенні C-17.

Відповідно, сполуки загальної структури IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa, XVb або IXX,



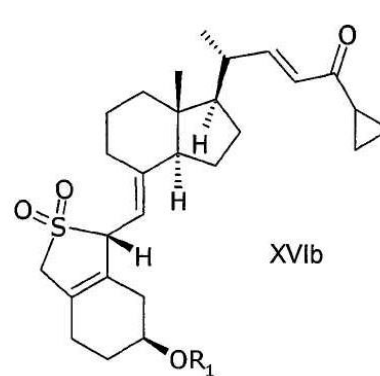
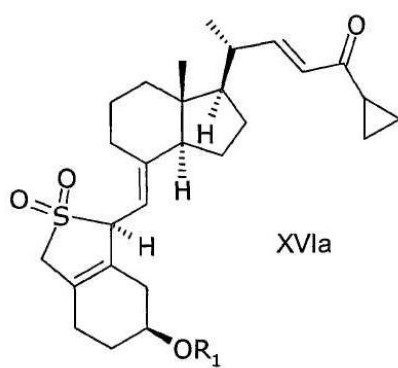
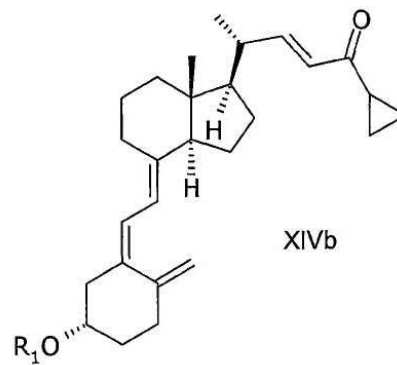
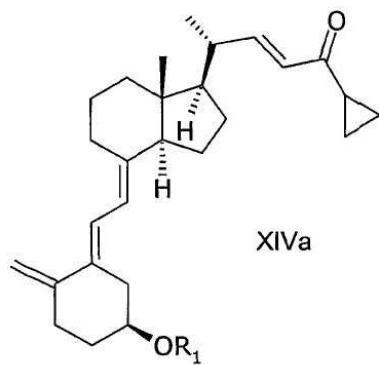
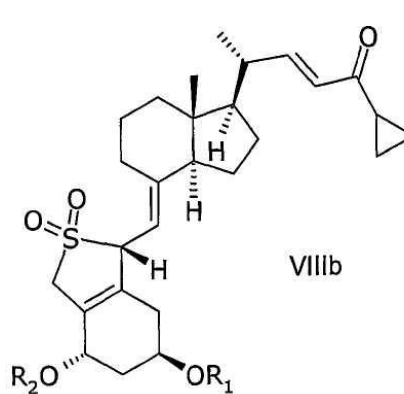
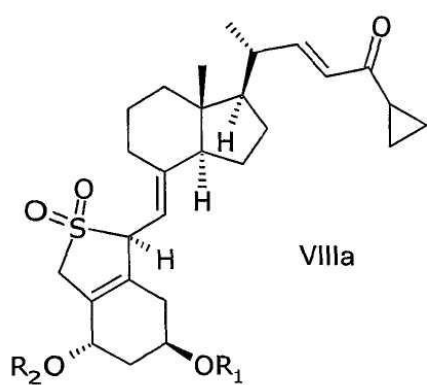
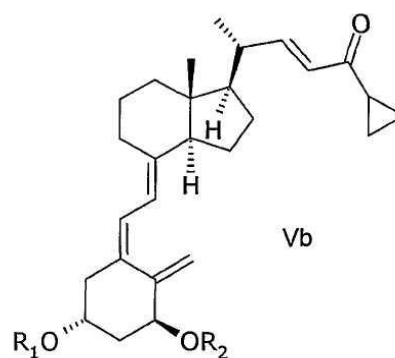
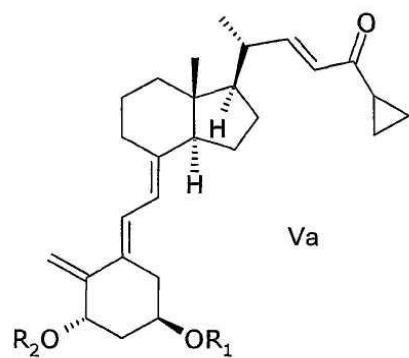


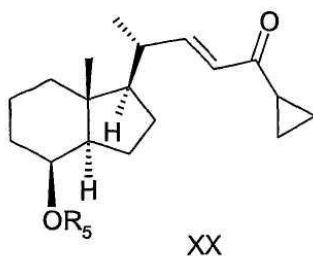
де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу, і де  $R_5$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, може взаємодіяти з фосфонатом загальної структури VII,



в якій  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксialкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксialкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

в присутності основи, з отриманням сполуки загальної структури Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVIa, XVIb або XX, відповідно,





де  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_5$  такі, як описано вище.

Даний спосіб, який також називається реакцією Вадсворта-Еммонса, Віттіга-Хорнера або Хорнера-Еммонса-Вадсворта, має декілька переваг в порівнянні із застосуванням фосфоранового реагенту IV: а) Реагент загальної структури VII є більш реакційноздатним, ніж відповідний фосфоран, що дозволяє здійснити застосування м'яких умов реакції, таких як низька температура, звичайно нижче  $35^{\circ}\text{C}$ ;

б) Фосфоровмісний продукт реакції являє собою фосфатний складний ефір і, отже, розчинний у воді, на відміну від трифенілфосфіноксиду, який спрощує його відділення від енонів Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVIa, XVIb або XX;

с) Реакція Віттіга-Хорнера є більш транс-селективною, що приводить до кращого виходу і поліпшеної чистоти необхідних продуктів Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVIa, XVIb або XX.

У першому аспекті даний винахід стосується способу, що включає взаємодію сполуки загальної структури IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa, XVb або IXX, як указано вище, з фосфонатом загальної структури VII з отриманням сполуки загальної структури Va, Vb, VIIIa, VIIIb, XIVa, XIVb, XVIa, XVIb або XX, як указано вище.

У одному іншому аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури Vb, в якій  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і кожний являє собою захисну гідроксигрупу, або  $R_1$  являє собою водень, а  $R_2$  являє собою захисну гідроксигрупу, або  $R_2$  являє собою водень, а  $R_1$  являє собою захисну гідроксигрупу.

У ще одному аспекті даний винахід стосується 20 (R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(E)-еніл)-9,10-секопрегна-5(2), 7(E), 10(19)-триєну.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XIVa, в якій  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, за умови, що  $R_1$  не може бути трет-бутилдиметилсилілолом.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XIVb, в якій  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури VII, в якій  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміненим одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкокси-

карбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси, за умови, що ця сполука не є діетиловим складним ефіром (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури IIIa, в якій  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і кожний являє собою водень або захисну гідроксигрупу, при умови, що  $R_1$  і  $R_2$  не можуть обидва бути трет-бутилдиметилсилілолом, трет-бутилдифенілсилілолом або триізопропілсилілолом; при додатковій умові, що, коли  $R_2$  являє собою трет-бутилдиметилсиліл,  $R_1$  не може бути трет-бутилдифенілсилілолом.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури IIIb, в якій  $R_1$  являє собою захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу; або  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  являє собою захисну гідроксигрупу, виключаючи ацетил; за умови, що  $R_1$  і  $R_2$  не можуть обидва бути трет-бутилдиметилсилілолом.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури VIa або VIb, в яких  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу, за умови, що  $R_1$  і  $R_2$  не можуть обидва бути трет-бутилдиметилсилілолом.

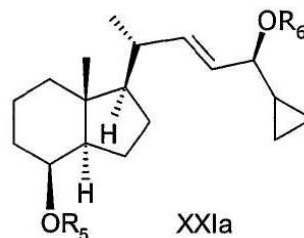
У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XIIIa, в якій  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, виключаючи трет-бутилдиметилсиліл.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XIIIb, в якій  $R_1$  являє собою захисну гідроксигрупу, виключаючи трет-бутилдиметилсиліл.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XVa або XVb, в яких  $R_1$  являє собою захисну гідроксигрупу, виключаючи трет-бутилдиметилсиліл, триізопропілсиліл, ацетил або триетилсиліл.

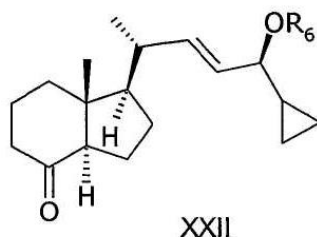
У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XX, в якій  $R_5$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XXIa,



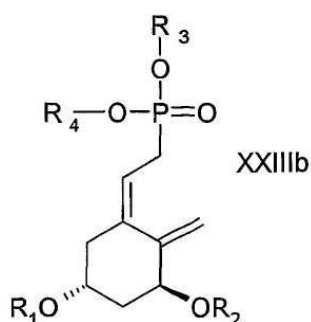
де  $R_5$  і  $R_6$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу, за умови, що, коли  $R_5$  є воднем,  $R_6$  не є трет-бутилдиметилсилілолом, і, коли  $R_5$  є бензоатом,  $R_6$  не є трет-бутилдиметилсилілолом або воднем.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XXII,



де  $R_6$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, виключаючи трет-бутилдиметилсиліл.

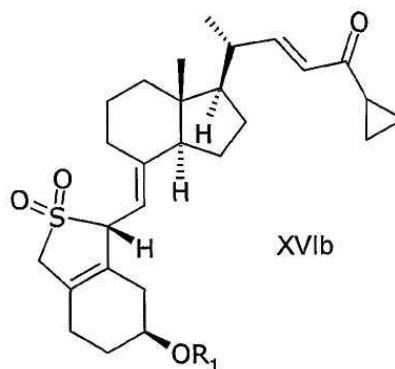
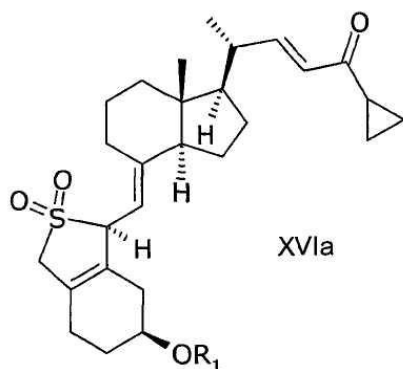
У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XXIIIb,



де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу і де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з

алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси.

У ще одному аспекті даний винахід стосується сполуки загальної структури XVIa або XVIb,



де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу.

У ще одному додатковому аспекті даний винахід стосується застосування сполуки, такої як сполука загальної формули Vb, XIVa, XIVb, VII, IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa, XVb, XX, XXIa, XXII, XXIIIb або Va, як визначено вище, як проміжний продукт у виробництві кальципотриолу або моногідрату кальципотриолу.

У додатковому аспекті даний винахід стосується способу отримання кальципотриолу або моногідрату кальципотриолу, причому спосіб включає стадії:

(i) взаємодію сполуки загальної структури IIIa,

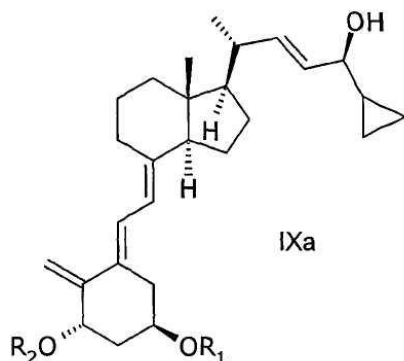
де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу,

з фосфонатом загальної структури VII, де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

в присутності основи,

з отриманням сполуки загальної структури Va, де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

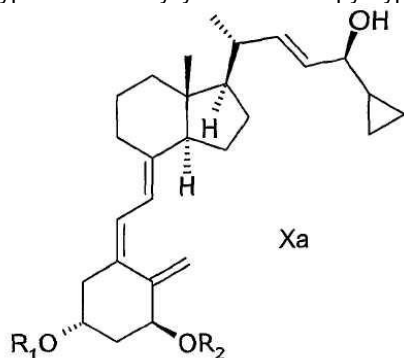
(ii) відновлення сполуки загальної структури Va прийнятним відновлювальним засобом з отри-



де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(iii) необов'язкове відділення сполуки загальної структури IXa з суміші сполук загальної структури IXa і IXb;

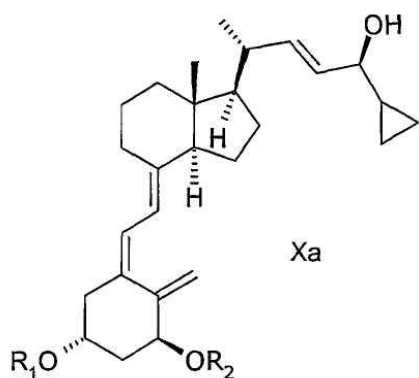
(iv) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa,



де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

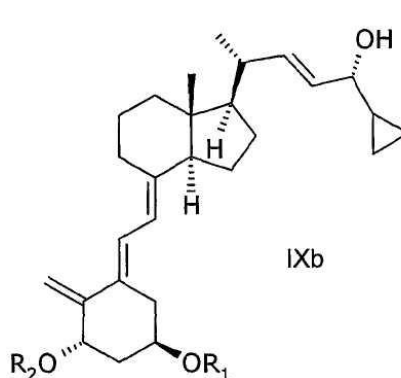
(v) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Xa з отриманням кальципотриолу; і

(vi) необов'язкова кристалізація кальципотриолу з суміші органічного розчинника і води з отриманням моногідрату кальципотриолу.



де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

манням сполуки загальної структури IXa або суміші сполук загальної структури IXa і IXb,



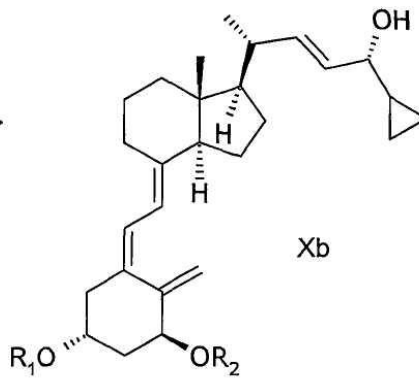
У ще одному додатковому аспекті даний винахід стосується способу отримання кальципотриолу або моногідрату кальципотриолу, причому спосіб включає стадії:

(i) взаємодія сполуки загальної структури IIIb, де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу,

з фосфонатом загальної структури VII, де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксialкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксialкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

в присутності основи з отриманням сполуки загальної структури Vb, де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(ii) відновлення сполуки загальної структури Vb прийнятним відновлювальним засобом з отриманням сполуки загальної структури Xa або суміші сполук загальної структури Xa і Xb,



(iii) необов'язкове відділення сполуки загальної структури  $Xa$  з суміші сполук загальної структури  $Xa$  і  $Xb$ ;

(iv) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури  $Xa$  з отриманням кальципотриолу; і

(vi) необов'язкова кристалізація кальципотриолу з суміші органічного розчинника і води з отриманням моногідрату кальципотриолу.

У ще одному додатковому аспекті даний винахід стосується способу отримання кальципотриолу або моногідрату кальципотриолу, причому спосіб включає стадії:

(i) взаємодія сполуки загальної структури  $Vla$  і/або  $Vlb$ ,

де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу,

з фосфонатом загальної структури  $VII$ , де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкокси-карбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

в присутності основи з отриманням сполуки загальної структури  $VIIIa$  і/або  $VIIIb$ , де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(ii) нагрівання сполук загальної структури  $VIIIa$  і/або  $VIIIb$  вище за  $60^\circ C$  в присутності основи, з отриманням сполуки загальної структури  $Va$ ,

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(iii) відновлення сполуки загальної структури  $Va$  прийнятним відновлювальним засобом з отриманням сполуки загальної структури  $IXa$  або суміші сполук загальної структури  $IXa$  і  $IXb$ ,

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(iv) необов'язкове відділення сполуки загальної структури  $IXa$  з суміші сполук загальної структури  $IXa$  і  $IXb$ ;

(v) фотоізомеризація сполуки загальної структури  $IXa$  в сполуку загальної структури  $Xa$ ,

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(vi) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури  $Xa$  з отриманням кальципотриолу; і

(vii) необов'язкова кристалізація кальципотриолу з суміші органічного розчинника і води з отриманням моногідрату кальципотриолу.

У ще одному додатковому аспекті даний винахід стосується способу отримання кальципотриолу або моногідрату кальципотриолу, причому спосіб включає стадії:

(i) взаємодія сполуки загальної структури  $Vla$  і/або  $Vlb$ ,

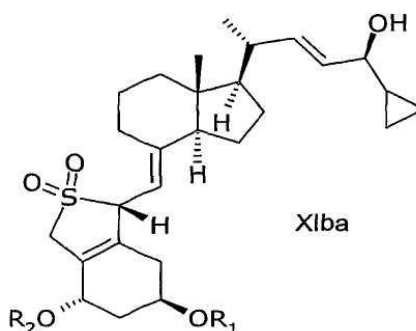
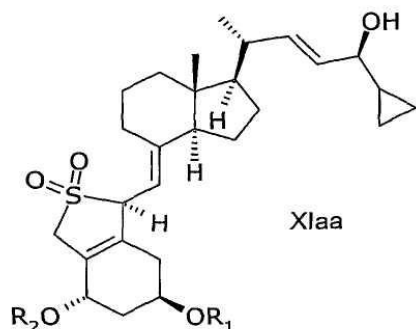
де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу,

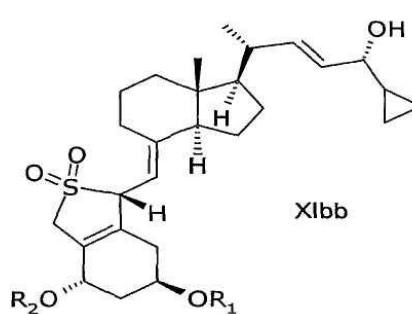
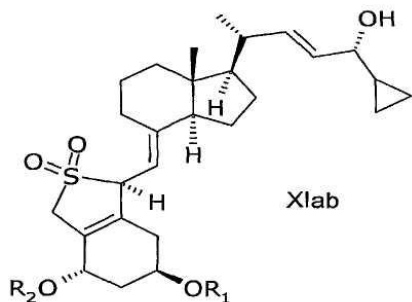
з фосфонатом загальної структури  $VII$ , де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкокси-карбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

в присутності основи,

з отриманням сполуки загальної структури  $VIIIa$  і/або  $VIIIb$ , де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(ii) відновлення сполук загальної структури  $VIIIa$  і/або  $VIIIb$  прийнятним відновлювальним засобом в інертному розчиннику з отриманням сполук загальної структури  $XIaa$  і/або  $XIba$  або суміші сполук загальної структури  $XIaa$  і/або  $XIba$  і  $XIab$  і/або  $XIbb$ ,





де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(iii) необов'язкове відділення сполук загальної структури Xlaa і/або Xlba з реакційної суміші;

(iv) нагрівання сполук загальної структури Xlaa і/або Xlba вище за  $60^\circ\text{C}$  в присутності основи, з отриманням сполуки загальної структури IXa,

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(v) необов'язкове відділення сполуки загальної структури IXa з реакційної суміші;

(vi) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa,

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(vii) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Xa з отриманням кальципотриолу; і

(viii) необов'язкова кристалізація кальципотриолу з суміші органічного розчинника і води з отриманням моногідрату кальципотриолу;

де стадії (vi) і (vii) можуть здійснюватися в зворотному порядку.

У ще одному додатковому аспекті даний винахід стосується способу отримання кальципотриолу або моногідрату кальципотриолу, причому спосіб включає стадії:

(i) взаємодія сполуки загальної структури XIIIa, де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу,

з фосфонатом загальної структури VII, де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

в присутності основи з отриманням сполуки загальної структури XIVa, де  $R_1$  такий, як визначено вище;

(ii) гідроксилування сполуки загальної структури XIVa прийнятним гідроксилуючим засобом з отриманням сполуки загальної структури Va,

де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  являє собою водень;

(iii) необов'язкова взаємодія сполуки загальної структури Va, де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  являє собою водень з прийнятним захисним засобом з отриманням сполуки

загальної структури Va, де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою захисну гідроксигрупу;

(iv) відновлення сполуки загальної структури Va прийнятним відновлювальним засобом з отриманням сполуки загальної структури IXa або суміші сполук загальної структури IXa і IXb,

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(v) необов'язкове відділення сполуки загальної структури IXa з суміші сполук загальної структури IXa і IXb;

(vi) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa,

де  $R_1$  і  $R_2$  такі, як визначено вище;

(vii) коли  $R_1$  і/або  $R_2$  не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп)  $R_1$  і/або  $R_2$  сполуки загальної структури Xa з отриманням кальципотриолу; і

(viii) необов'язкова кристалізація кальципотриолу з суміші органічного розчинника і води з отриманням моногідрату кальципотриолу.

У ще одному додатковому аспекті даний винахід стосується способу отримання кальципотриолу або моногідрату кальципотриолу, причому спосіб включає стадії:

(i) взаємодія сполуки загальної структури XIIIb, де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу,

з фосфонатом загальної структури VII, де  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

в присутності основи,

з отриманням сполуки загальної структури XIVb, де  $R_1$  такий, як визначено вище;

(ii) фотоізомеризація сполуки загальної структури XIVb в сполуку загальної структури XIVa, де  $R_1$  такий, як визначено вище;

(iii) гідроксилування сполуки загальної структури XIVa прийнятним гідроксилуючим засобом з отриманням сполуки загальної структури Va,

де  $R_1$  являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а  $R_2$  являє собою водень;

(iv) необов'язкова взаємодія сполуки загальної структури Va, де R<sub>1</sub> являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а R<sub>2</sub> являє собою водень, з прийнятим захисним засобом з отриманням сполуки загальної структури Va, де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є однаковими або різними і являють собою захисну гідроксигрупу;

(y) відновлення сполуки загальної структури Va прийнятим відновлювальним засобом з отриманням сполуки загальної структури IXa або суміші сполук загальної структури IXa і IXb;

де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, як визначено вище;

(vi) необов'язкове відділення сполуки загальної структури IXa з суміші сполук загальної структури IXa і IXb;

(vii) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa,

де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, як визначено вище;

(viii) коли R<sub>1</sub> і/або R<sub>2</sub> не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп) R<sub>1</sub> і/або R<sub>2</sub> сполуки загальної структури Xa з отриманням кальципотриолу; і

(ix) необов'язкова кристалізація кальципотриолу з суміші органічного розчинника і води з отриманням моногідрату кальципотриолу.

У ще одному додатковому аспекті даний винахід стосується способу отримання кальципотриолу або моногідрату кальципотриолу, причому спосіб включає стадії:

(i) взаємодія сполуки загальної структури XVa і/або XVb,

де R<sub>1</sub> являє собою водень або захисну гідроксигрупу,

з фосфонатом загальної структури VII, де R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл,

аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

в присутності основи,

з отриманням сполуки загальної структури XVIa і/або XVIb,

де R<sub>1</sub> такий, як визначено вище;

(ii) нагрівання сполук загальної структури XVIa і/або XVIb вище 60°C в присутності основи, з отриманням сполуки загальної структури XIVa,

де R<sub>1</sub> такий, як визначено вище;

(iii) гідроксилування сполуки загальної структури XIVa прийнятим гідроксилуючим засобом з отриманням сполуки загальної структури Va,

де R<sub>1</sub> являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а R<sub>2</sub> являє собою водень;

(iv) необов'язкова взаємодія сполуки загальної структури Va, де R<sub>1</sub> являє собою водень або захисну гідроксигрупу, а R<sub>2</sub> являє собою водень, з прийнятим захисним засобом з отриманням сполуки загальної структури Va, де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є однаковими або різними і являють собою захисну гідроксигрупу;

(v) відновлення сполуки загальної структури Va прийнятим відновлювальним засобом з отриманням сполуки загальної структури IXa або суміші сполук загальної структури IXa і IXb,

де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, як визначено вище;

(vi) необов'язкове відділення сполуки загальної структури IXa з суміші сполук загальної структури IXa і IXb;

(vii) фотоізомеризація сполуки загальної структури IXa в сполуку загальної структури Xa,

де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, як визначено вище;

(viii) коли R<sub>1</sub> і/або R<sub>2</sub> не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп) R<sub>1</sub> і/або R<sub>2</sub> сполуки загальної структури Xa з отриманням кальципотриолу; і

(ix) необов'язкова кристалізація кальципотриолу з суміші органічного розчинника і води з отриманням моногідрату кальципотриолу.

У ще одному додатковому аспекті даний винахід стосується способу отримання кальципотриолу або моногідрату кальципотриолу, причому спосіб включає стадії:

(i) взаємодія сполуки загальної структури IXX, де R<sub>5</sub> являє собою водень або захисну гідроксигрупу,

з фосфонатом загальної структури VII,

де R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є однаковими або різними і являють собою алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, аралкеніл, аралкініл або арил, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з алкілу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, алкенілу, алкінілу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, арилу, оксо, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілокси, галогену, алкокси, карбокси, сульфо або гідрокси,

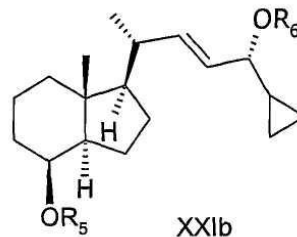
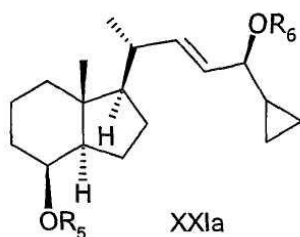
в присутності основи,

з отриманням сполуки загальної структури XX, де R<sub>5</sub> такий, як визначено вище;

(ii) відновлення сполуки загальної структури XX прийнятим відновлювальним засобом з отриманням сполуки загальної структури XXIa або суміші сполук загальної структури XXIa і XXIb,

де R<sub>5</sub> такий, як визначено вище, а R<sub>6</sub> являє собою водень;



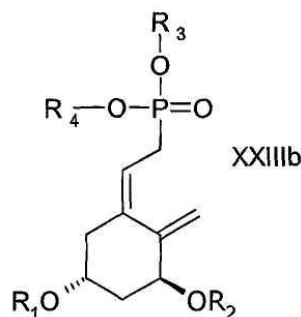
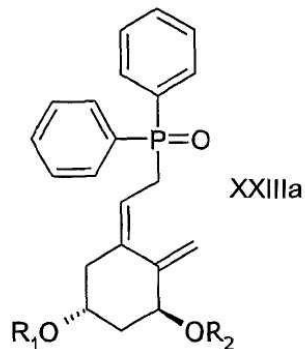


(iii) необов'язкове відділення сполуки загальної структури XXIa з суміші сполук загальної структури XXIa і XXIb;

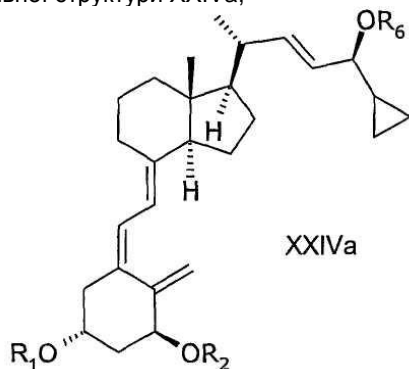
(iv) захист алільної гідроксигрупи сполуки загальної структури XXIa з прийнятим захисним гідроксиреагентом з отриманням загальної структури XXIa,

де R<sub>6</sub> являє собою захисну гідроксигрупу, а R<sub>5</sub> такий, як визначено вище;

(v) коли R<sub>5</sub> не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи R<sub>5</sub> сполуки загальної структури XXIa,



в присутності основи з отриманням сполуки загальної структури XXIVa,



де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є однаковими або різними і являють собою водень або захисну гідроксигрупу і де R<sub>6</sub> такий, як визначено вище;

(viii) коли R<sub>6</sub> не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи R<sub>6</sub> сполуки загальної структури XXIVa;

(ix) необов'язкове відділення сполуки загальної структури XXIVa;

(x) коли R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> не є воднем, видалення захисної гідроксигрупи (груп) R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> сполуки загальної структури XXIVa з отриманням кальцитриолу; і

з отриманням сполуки загальної структури XXIa, де R<sub>5</sub> являє собою водень;

(vi) окислення гідроксигрупи сполуки загальної структури XXIa прийнятим окислювальним засобом з отриманням сполуки загальної структури XXII, де R<sub>6</sub> такий, як визначено вище;

(vii) сполучення сполуки загальної структури XXII з реагентом Віттіга XXIIIa або реагентом Віттіга Хорнера XXIIIb, де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> являють собою водень або захисну гідроксигрупу, і де R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> такі, як визначено вище;

(xi) необов'язкова кристалізація кальцитриолу з суміші органічного розчинника і води з отриманням моногідрату кальцитриолу.

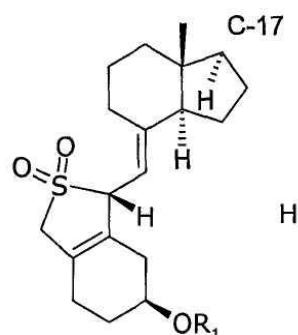
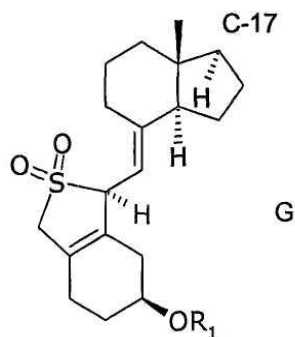
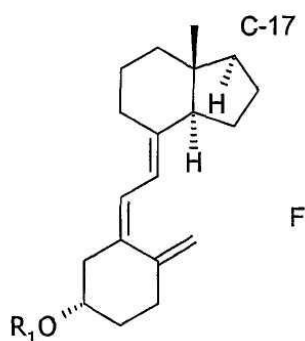
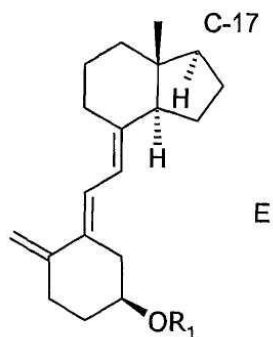
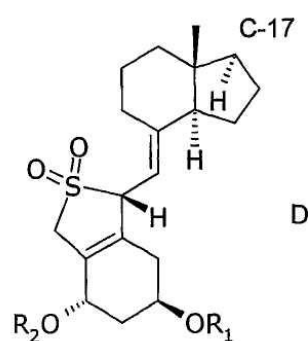
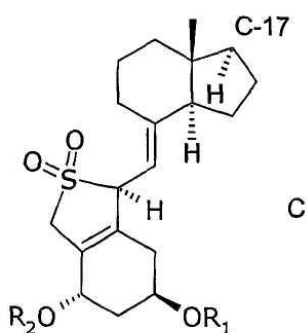
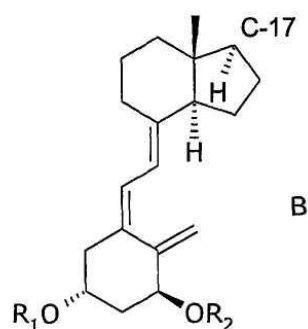
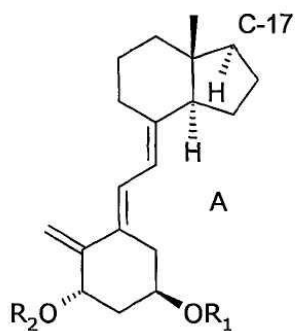
#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ Визначення

Як використаний в цьому документі термін "аналог вітаміну D" означає будь-яке похідне вітаміну D<sub>2</sub> або D<sub>3</sub>, такого як 1α, 25-дигідроксिवітамін D<sub>2</sub> або 1α, 25-дигідроксिवітамін D<sub>3</sub>, включаючи похідні, в яких одне або більше з кілець A, C або D модифіковані і/або де бічний ланцюг, приєднаний до C-17, відрізняється від природного вітаміну D<sub>2</sub> або D<sub>3</sub>. Приклади аналогів вітаміну D можна знайти, наприклад, в ["Vitamin D", D. Feldman, Ed., Academic Press, San Diego, USA, 1997] і [G.-D. Zhu et al., Chem. Rev. 1995, 95, 1877-1952] і посиланнях, приведених в цих документах, і включають захищений або незахищений гідроксикальцитриол і ізомери і похідні кальцитриолу.

Як використаний в цьому документі термін "аналог фрагмента вітаміну D" означає C-17 радикал аналога вітаміну D, як визначено вище, без бічного ланцюга, звичайно приєданого по C-17. Приклади аналогів фрагментів вітаміну D представлені структурами A, B, C, D, E, F, G, H; де C-17 аналогічні положення в значенні даного вина-

ходу вказані нижче; і де  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими або різними і являють собою водень або захисну

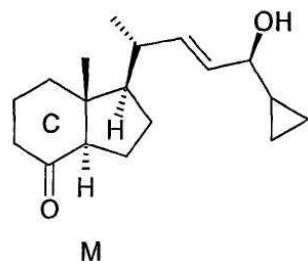
гідроксигрупу.



Як використаний в цьому документі вираз "попередник для синтезу аналога вітаміну D" означає будь-яку молекулу, застосовну в синтезі похідного вітаміну D, як визначено вище, таку як вихідна речовина або проміжний продукт, де частина мо-

лекули-попередника стає включеною в кінцевий аналог вітаміну D. Приклади включають, але не обмежуючись, стероїдні циклічні системи, такі як ергостерин, холестерин або 7-дегідрохолестерин або похідні CD-циклів стероїдів, такі як кетон Грю-

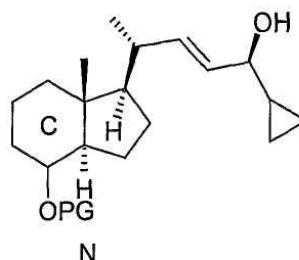
ндмана або похідні кетон Грюндмана. Приклади попередників для синтезу аналога вітаміну D можна знайти, наприклад, в [G.-D. Zhu et al., Chem. Rev. 1995, 95, 1877-1952] і посиланнях, приведених в цьому документі. Приклади конкретних похі-



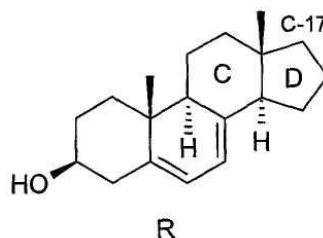
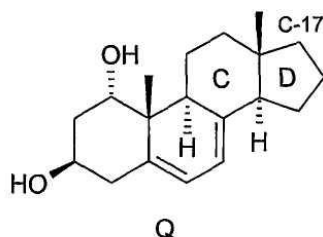
Мають на увазі, що C-17 аналогічне положення такого попередника означає атом вуглецю вказаного попередника, який буде відповідати C-17 вуглецевому атому в кінцевому аналогу вітаміну D або кальципотриолі.

Як використаний в цьому документі вираз "фрагмент попередника для синтезу аналога вітаміну D" означає радикал попередника для синтезу

дних CD-циклів стероїдів, які є особливо застосовними, являють собою циклічні структури M і N, приведені нижче, в яких PG являє собою водень або захисну групу водню, як визначено нижче.

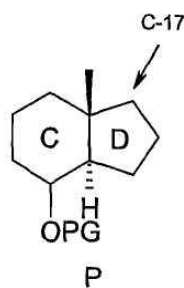
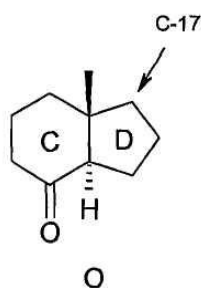


аналога вітаміну D, як визначено вище. Наприклад, фрагмент попередника для синтезу аналога вітаміну D може являти собою фрагмент циклічної системи стероїду, який може бути представлений структурою Q або R, в якій C-17 аналогічні положення відносно сполук даного винаходу вказані нижче.



Інші приклади фрагментів попередника для синтезу аналога вітаміну D являють собою фрагменти похідних CD-циклів стероїдів, які можуть, наприклад, бути представлені структурою O або P,

в якій вказані C-17 аналогічні положення відносно сполук даного винаходу і, де PG таке, як визначено вище.



Як використано в цьому документі, "захисна гідроксигрупа" являє собою будь-яку групу, яка утворює похідне, що є стабільним в умовах запланованих реакцій, де вказана захисна гідроксигрупа може бути селективно видалена реагентами, які не атакують регеновану гідроксигрупу. Вказане похідне може бути отримане селективною реакцією захисного гідроксизасобу з гідроксигрупою. Силільні похідні, наприклад, триалкілсиліл, такі як трет-бутилдиметилсиліл, триметилсиліл, триетилсиліл, дифенілметилсиліл, триізопропілсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, утворюючи силілові ефіри, є

прикладом захисних гідроксигруп. Силілхлориди, такі як трет-бутилдиметилсилілхлорид (TBSCl), триметилсилілхлорид, триетилсилілхлорид, дифенілметилсилілхлорид, триізопропілсилілхлорид і трет-бутилдифенілсилілхлорид являють собою приклади захисних гідроксизасобів. Силілхлориди, наприклад, взаємодіють з гідроксигрупою (групами) в присутності основи, такої як імідазол. Фторид водню, такий як водний HF в ацетонітрилі або фторид тетра-н-бутиламонію є прикладами реагентів, які можуть видаляти силільні групи. Інші захисні гідроксигрупи включають простий ефір, такий

як тетрагідропіранільний (ТГП) ефір, бензиловий ефір, трет-бутиловий ефір, включаючи алкоксіалкілові ефіри (ацеталі), такі як метоксиметильовий (МOM) ефір, або складний ефір, такий як хлорацетатний ефір, триметилацетат, ацетат або бензоатний ефір. Необмежувальні приклади захисних гідроксигруп і способи захисту і видалення, всі включені в об'єм домагань даної заявки, можна, наприклад, знайти в "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., T. W. Greene & P. G. M. Wuts eds., John Wiley 1999, і в "Protecting Groups", 1st ed., P. J. Kocienski, G. Thieme 2000, Jarowicki, K., Kocienski, P., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 2495-2527, всі з яких включені в даний опис як посилання.

Як використано в даному описі, мають на увазі, що "алкіл" означає лінійну або розгалужену алкілну групу, яка може бути циклічною або ациклічною, що має від одного до двадцяти атомів вуглецю, наприклад, 1-12, наприклад, 1-7, наприклад, 1-4 атоми вуглецю. Термін включає підкласи нормального алкілу (н-алкілу), вторинного і третинного алкілу, такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, гексил, ізогексил і трет-бутилдиметильну групу.

Мають на увазі, що термін "галоген" вказує на замісник з 7-ої основної групи періодичної таблиці, переважно фтор, хлор і бром.

Мають на увазі, що термін "алкеніл" вказує на моно-, ди-, три-, тетра- або пентаненасичений вуглеводневий радикал, що містить 2-10 атомів вуглецю, переважно 2-6 атомів вуглецю, наприклад, 2-4 атоми вуглецю, наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл або гексеніл.

Мають на увазі, що термін "алкініл" вказує на вуглеводневий радикал, що містить 1-5 потрійних С-С зв'язків і 2-20 атомів вуглецю, алкановий ланцюг звичайно містить 2-10 атомів вуглецю, переважно 2-6 атомів вуглецю, наприклад, 2-4 атоми вуглецю, наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл або гексиніл.

Мають на увазі, що термін "галогеналкіл" вказує на алкілну групу, як визначено вище, заміщену одним або більше атомами галогену, як визначено вище.

Мають на увазі, що термін "гідроксіалкіл" вказує на алкілну групу, як визначено вище, заміщену однією або більше гідроксигрупами.

Мають на увазі, що термін "алкокси" вказує на радикал формули -OR', де R' являє собою алкіл, як визначено вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, бутокси і т. д.

Мають на увазі, що термін "алкоксикарбоніл" вказує на радикал формули -C(O)-O-R', де R' являє собою алкіл, як вказано вище, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл і т. д.

Мають на увазі, що термін "алкілкарбонілокси" вказує на радикал формули -O-C(O)-R', де R' являє собою алкіл, як вказано вище.

Мають на увазі, що термін "циклоалкіл" вказує на насичений циклоалкановий радикал, що містить 3-20 атомів вуглецю, переважно 3-10 атомів вуглецю, переважно 3-8 атомів вуглецю, наприклад,

3-6 атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Мають на увазі, що термін "циклоалкеніл" вказує на моно-, ди-, три- або тетраненасичений неароматичний циклічний вуглеводневий радикал, що містить 3-20 атомів вуглецю, звичайно містить 3-10 атомів вуглецю, наприклад, 3-6 атомів вуглецю, наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл або циклогексеніл.

Мають на увазі, що термін "арил" вказує на радикал ароматичних карбоциклічних циклів, що містять 6-20 атомів вуглецю, наприклад, 6-14 атомів вуглецю, переважно 6-10 атомів вуглецю, переважно 5- або 6-членних циклів, необов'язково зв'язаних карбоциклічних циклів з, щонайменше одним ароматичним циклом, таких як феніл, нафтил, інденіл і інданіл.

Мають на увазі, що термін "аралкіл" вказує на алкілну групу, як вказано вище, заміщену одним або більше арильними радикалами, як визначено вище.

Мають на увазі, що термін "аралкеніл" вказує на алкенільну групу, як вказано вище, заміщену одним або більше арильними радикалами, як визначено вище.

Мають на увазі, що термін "аралкініл" вказує на алкінілну групу, як вказано вище, заміщену одним або більше арильними радикалами, як визначено вище.

Як використано в даному описі, мають на увазі, що "прийнятний відновлювальний засіб" означає будь-який засіб, здатний до відновлення, переважно енантіоселективного або діастереоселективного відновлення С-24 кетогрупи сполуки загальної структури XX, Va, Vb, VIIIa або VIIIb з отриманням переважно сполуки загальної структури XXIa (R<sub>6</sub>=водень), IXa, Xa, XIaа або XIbа, відповідно. Приклади відновлювальних засобів включають, але не обмежені борановими відновлювальними засобами, гібридами металів, таких як літійалюмінійгідрид, боргідрид натрію або AlH<sub>3</sub>, необов'язково в присутності лантанідних солей (наприклад, LaCl<sub>3</sub>, CeBr<sub>3</sub>, CeCl<sub>3</sub>) або NaBH<sub>3</sub>(OAc), Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> і Et<sub>3</sub>SiH. Боранові відновлювальні засоби включають боран, боргідриди і комплекси борану з амінами або ефіром. Необмежувальні приклади боранових відновлювальних засобів, наприклад, включають N, N-діетиланілінборан, боран-тетрагідрофуран, 9-борабіциклононан (9-BBN) або диметилсульфід борану. Інші відновлювальні засоби включають, але не обмежені ними, водень в присутності каталізатора, такого як платина або рутеній, натрій в етанолі, ізопропіловий спирт і ізопропоксид алюмінію, і порошок цинку у воді або спирті.

При відновленні С-24 кетогрупи сполуки загальної структури XX, XVIa, XVIb, VIIa або VIIb термін "прийнятний відновлювальний засіб" включає хіральні відновлювальні засоби або комплекси хіральний лігандвідновлювальний засіб, такі як комплекс LiAlH<sub>4</sub> і 2,2'-дигідрокси-1,1'-бінафтилу. Інші приклади являють собою водень в присутності бінафтильних похідних, таких як 2,2'-дигідрокси-1,1'-бінафтильних похідних, наприклад, ацетату

(R)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилрутению.

Хіральні відновлювальні засоби або хіральний ліганд - відновлювальні засоби включають відновлювальні засоби, в яких хіральний допоміжний засіб взаємодіє з відновлювальним засобом перед відновленням *in situ* з утворенням хірального відновлювального засобу або де хіральний допоміжний засіб може, наприклад, служити як хіральний ліганд в комплексі з відновлювальним засобом, тобто, наприклад, давати хіральний відновлювальний засіб. Даний винахід включає застосування таких хіральних відновлювальних засобів або комплексів хіральний ліганд - відновлювальний засіб, які були отримані і виділені окремо перед використанням для відновлення.

Наприклад, хіральний допоміжний засіб може взаємодіяти з борановим відновлювальним засобом перед відновленням *in situ* з утворенням хірального боранового відновлювального засобу або хіральний допоміжний засіб може служити як хіральний ліганд в борановому комплексі. Приклади таких хіральних боранових відновлювальних засобів являють собою хіральні оксаборолідини або оксазаборолідини, такі як оксазаборолідинові реагенти, які є похідними (1R, 2S)-цис-1-аміно-2-інданолу, (1S, 2R)-цис-1-аміно-2-інданолу, (S)-пролінолу, (R)-пролінолу або В-(3-пінаніл)-9-борабіцикло[3.3.2]нонану (альпін-борану) або, наприклад, 5,5-дифеніл-2-метил-3,4-пропано-1,3,2-оксазаборолідину, (S)-2-метил-CBS-оксазаборолідину, (R)-2-метил-CBS-оксазаборолідину. Даний винахід, отже, включає застосування таких хіральних відновлювальних засобів, як хіральні боранові відновлювальні засоби, або комплекси хіральний ліганд відновлювальний засіб, такі як комплекси хіральний ліганд - боран, які були отримані і виділені перед застосуванням для відновлення.

Ще одним прикладом хірального ліганду в комплексі з відновлювальним засобом є комплекс  $\text{LiAlH}_4$  і 2,2'-дигідрокси-1,1'-бінафтилу.

Відновлення сполуки загальної структури XX, XVIa, XVIb, VIIIa або VIIIb може здійснюватися в присутності хірального допоміжного засобу, такого як інертний розчинник. Необмежувальні приклади хіральних допоміжних засобів включають 1,2-аміноспирти, такі як похідні хірального цис-1-аміно-2-інданолу, такого як (1S, 2R)-(-)-цис-1-аміно-2-інданол або цис-1-аміно-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ол, такого як (1S, 2R)-цис-1-аміно-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ол. Іншими прикладами є бінафтильні похідні, такі як 2,2'-дигідрокси-1,1'-бінафтильні похідні ацетату (R)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилрутению.

Додаткові приклади включають, але без обмежень, (R)-(+)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -дифеніл-2-піролідинметанол, (R)-(+)-2-аміно-4-метил-1,1-дифеніл-1-пентанол, (R)-(-)-2-аміно-3-метил-1,1-дифеніл-1-бутанол, (R)-(+)-2-аміно-1,1,3-трифеніл-1-пропанол і (1R, 2S)-(-)-2-аміно-1,2-дифенілетанол.

Як використано в даному описі, "відділення сполуки" включає очищення і/або виділення сполуки, наприклад, до чистоти щонайменше 90%, наприклад щонайменше 95% чистоти, наприклад,

97% чистоти, 98% чистоти або 99% чистоти. Термін "відділення сполуки" також включає значення збільшення концентрації сполуки в суміші таких сполук, що необов'язково містить розчинники, так, що потім суміш збагачується необхідною або переважною сполукою або ізомером, таким як епімер, після вказаного відділення. Найбільш переважно  $R_1$  і/або  $R_2$  являють собою алкілсиліл, такий як трет-бутилдиметилсиліл, і найбільш переважно  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими, а  $R_6$  є воднем, коли сполуки даного винаходу відділяються хроматографією.

Як використано в даному описі, "інертний розчинник" означає будь-який органічний розчинник, сумісний з вказаним прийнятним відновлювальним засобом при використуванні умов реакції або суміші таких розчинників. Вибір такого розчинника буде залежати від конкретного використовуваного відновлювального засобу. Необмежувальні приклади інертних розчинників включають вуглеводні, такі як толуол і ефіри, такі як трет-бутилметиловий ефір або тетрагідрофуран.

Переважні варіанти здійснення

У ще одному аспекті даний винахід стосується 20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(E)-еніл)-9,10-секопрегна-5(E), 7(E), 10(19)-триєну, отриманому способом, що включає в себе спосіб взаємодії сполуки загальної структури IIIa з фосфонатом загальної структури VII.

У додатковому аспекті даний винахід стосується 20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(E)-еніл)-9,10-секопрегна-5(Z), 7(E), 10(19)-триєну, отриманому способом, що включає в себе спосіб взаємодії сполуки загальної IIIb з фосфонатом загальної структури VII.

У ще додатковому аспекті даний винахід стосується  $\text{SO}_2$  аддуктів 20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(E)-еніл)-9,10-секопрегна-5(E), 7(E), 10(19)-триєну, отриманих способом, що включає в себе спосіб взаємодії сполуки загальної структури VIa або VIb з фосфонатом загальної структури VII.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу, що використовується в цей час,  $R_1$  і/або  $R_2$  являють собою алкілсиліл, такий як трет-бутилдиметилсиліл, найбільш переважно  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими. У ще одному варіанті здійснення даного винаходу  $R_1$  і/або  $R_2$  являють собою водень, найбільш переважно  $R_1$  і  $R_2$  є однаковими.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу, що використовується в цей час,  $R_3$  і/або  $R_4$  являють собою алкіл, такий як ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкіл, такий як метил, етил або 1-пропіл, найбільш переважно  $R_3$  і  $R_4$  є однаковими.

У одному варіанті здійснення даного винаходу захисна гідроксигрупа  $R_5$  являє собою алкілсиліл, такий як триетилсиліл, а захисна гідроксигрупа  $R_6$  являє собою алкілсиліл, такий як трет-бутилдиметилсиліл.

Сполуки і проміжні продукти даного винаходу можуть містити асиметрично заміщені (хіральні) вуглецеві атоми і вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки, які можуть служити причиною існування ізомерних форм, наприклад, енантіомерів, діастерео-

мерів і геометричних ізомерів. Епімери відомі як діастереомери, які мають протилежну конфігурацію (R або S) тільки по одному з багатьох тетраедричних стереогенних центрів в молекулах, що мають множинні стереогенні центри, такі як аналоги вітаміну D, на які направлений даний винахід. Позначення, наприклад, C-24 як епімерного центра пари енантіомерів, отже, вказує на те, що конфігурація по інших стереогенних центрах пари є ідентичними. Даний винахід стосується всіх ізомерних форм, таких як епімери, або в чистому вигляді або у вигляді сумішей. Чисті стереоізомерні форми сполук і проміжних продуктів даного винаходу можуть бути отримані за допомогою застосування методик, відомих в даній галузі, таких як хроматографія або кристалізація, або стереоселективним синтезом.

Вказівка конкретної конформації або конфігурації в формулах або назвах сполук або проміжних продуктів даного винаходу буде вказувати на те, що дана конкретна конформація або конфігурація є переважним варіантом здійснення винаходу. Вказівка конкретної конформації або конфігурації в формулах або назвах сполук або проміжних продуктів даного винаходу буде включати будь-який інший ізомер, на відміну від конкретно вказаного, або в чистому вигляді, або у вигляді їх сумішей, як додатковий варіант здійснення даного винаходу.

#### Способи отримання

Сполуки загальної структури IIIa можливо, наприклад, синтезовані відповідно до способів, розкритих, наприклад, M.J. Calverley, Tetrahedron, Vol. 43, №20, pp. 4609-4619, 1987, або в WO 87/00834. Наприклад, із сполукою IIIa, в якій обидва, R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, являють собою трет-бутилдиметилсиліл, отримання якої описане в приведених посиланнях, можуть бути видалені захисні групи за допомогою водної фтористоводневої кислоти в ацетонітрилі або фториду тетрабутиламонію з отриманням суміші сполук, в яких R<sub>1</sub> або R<sub>2</sub> являють собою водень, або з отриманням сполуки, в якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> являють собою водень. Дана суміш сполук може, наприклад, бути розділена хроматографією або кристалізована, як в загальному вигляді описано в даному описі. За допомогою реакції вказаних сполук загальної структури IIIa, в якому R<sub>1</sub> і/або R<sub>2</sub> являють собою водень з прийнятним захисним засобом, можуть бути впроваджені нові групи R<sub>1</sub> і/або R<sub>2</sub>. У залежності від стехіометрії використовуваного захисного засобу і умов реакції можуть бути отримані суміші незахищених, монозахиснених і сполук з видаленням захистом. Будь-яка проміжна сполука суміші, в якій один з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є воднем, потім може бути виділена хроматографією і взаємодіяти з прийнятним захисним засобом, відмінним від першого використаного засобу, з отриманням сполук загальної структури IIIa, в яких R<sub>1</sub> відрізняється від R<sub>2</sub>.

Сполуки загальної структури IIIb можуть бути отримані із сполук загальної структури IIIa фотоізомеризацією, такою як з УФ-світлом в присутності триплетного сенсibilізатора, такого як антрацен або 9-ацетилантрацен. Такі способи добре відомі фахівцям в галузі синтезу похідних вітаміну D, і, наприклад, описані M.J. Calverley, Tetrahedron, Vol.

43, №20, pp. 4609-4619, 1987 або в WO 87/00834, які включені в даний опис як посилання.

Сполуки загальної структури VIa і/або VIb можуть бути отримані із сполук загальної структури IIIa або IIIb за допомогою обробки сполук загальної структури IIIa або IIIb діоксидом сірки. Діоксид сірки може бути рідким, газоподібним або розчинений у прийнятному розчиннику. Прийнятні розчинники для даної реакції типу Дільса-Альдера всі являють собою розчинники, які є сумісними з умовами реакції, такі як алкани, такі як гексан або гептан, вуглеводні, такі як ксилени, толуол, простий ефір, такий як діетиловий ефір або метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), ацетати, такі як етилацетат або 2-пропілацетат, галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, або суміші вказаних розчинників, такі як суміш розчинника, який не змішується з водою, і води, наприклад, толуолу і води. Реакцію можна також здійснювати в чистому діоксиді сірки без розчинника. Прийнятною температурою реакції способу є інтервал від -50 до 60°C, наприклад, від -30 до 50°C, наприклад, від -15 до 40°C, наприклад, від -5 до 30°C, наприклад, від 0 до 35°C, наприклад, від 5 до 30°C, переважно, наприклад, від 10 до 25°C, наприклад, від 15 до 20°C. Переважно діоксид сірки використовують в надлишку (моль/моль), наприклад, 5-100-молярному надлишку, наприклад, 7-30-молярному надлишку, наприклад, 10-15-молярному надлишку. Будь-який надлишок діоксиду сірки може бути видалений з реакційної суміші за допомогою, наприклад, промивання водною основою, такою як водний гідроксид натрію або відгонкою діоксиду сірки, необов'язково разом з розчинником, необов'язково при зниженому тиску. Взаємодія сполук загальної структури IIIa з діоксидом сірки звичайно приводить до сумішей двох епімерів VIa і VIb. Молярне відношення VIa/VIb суміші епімерів, отриманих в реакції Дільса-Альдера, буде залежати від груп R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> і умов реакції, що використовуються.

Сполуки загальної структури XVa і XVb можуть, наприклад, бути синтезовані, як раніше описано в EP 0078704 для R<sub>1</sub>=трет-бутилдиметилсилілокси (приклад 11(c)). Сполуки XVa і XVb, в яких R<sub>1</sub> являє собою трет-бутилдиметилсиліл, можуть, наприклад, бути піддані процедурі зняття захисних груп за допомогою прийнятного реагенту для зняття захисту, такого як водна фтористоводнева кислота в ацетонітрилі або за допомогою фториду тетрабутиламонію з отриманням сполук, в яких R<sub>1</sub> являє собою водень, які потім можуть взаємодіяти з прийнятним захисним засобом з отриманням сполук загальної структури XVa і XVb з групою R<sub>1</sub> відмінною від вихідної сполуки. Крім того, сполуки загальної структури XVa і XVb можуть бути синтезовані озонолізом сполук 6a, 6b, 7a або 7b, розкритих в Tetrahedron, Vol. 43, № 20, pp. 4609-4619, 1987.

Сполуки загальної структури XIIIa можуть бути синтезовані, наприклад, виходячи з аддуктів XVa і XVb з діоксидом сірки за допомогою реакції типу ретро Дільса-Альдера з основою так, як описано нижче. Різні групи R<sub>1</sub> можуть бути впроваджені перед або після реакції ретро Дільса-Альдера способами, добре відомими фахівцям в галузі органі-

чної хімії і, наприклад, описаними вище для сполук загальної структури IIIa.

Сполуки загальної структури XIIIb можуть бути отримані із сполук загальної структури XIIIa і, навпаки, фотоізомеризацією, як описано вище.

C, D-кільцеві білдинг-блоки загальної структури IXX можуть, наприклад, бути отримані з вітаміну D2 (ергокальциферолу) способами, розкритими в Eur. J. Org. Chem, 2003, 3889-3895; J. Med. Chem. 2000, 43, 3581-3586; J. Med. Chem. 1995, 38, 4529-4537, Chemical Reviews, 1995, Vol. 95, №6 і J. Org. Chem. 1992, 57, 3173-3178. Різні групи R<sub>5</sub> можуть бути впроваджені з використанням стандартної хімії захисних груп, такої як описано в даному документі.

Аддукти з діоксидом сірки даного винаходу переважно перетворюють в незахищені триєнові похідні в присутності основи в реакції ретро Дільса-Альдера. Реакцію можна здійснювати у всіх розчинниках, які є сумісними з реакційними умовами, таких як алкани, наприклад, гексан або гептан, вуглеводні, наприклад, ксилени, толуол, простий ефір, такий як діетиловий ефір або метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), ацетати, наприклад, етилацетат або 2-пропілацетат, галогеновані розчинники, наприклад, дихлорметан, вода або суміші вказаних розчинників. Способи даної реакції типу ретро Дільса-Альдера є добре відомими фахівцям в галузі синтезу вітаміну D (дивіться, наприклад, M.J. Calverley в Tetrahedron, Vol. 43, № 20, pp. 4609-19, 1987 або в WO 87/00834). Переважними розчинниками є толуол, трет-бутилметилловий ефір, вода або їх суміші. Прийнятні основи для використання в реакції ретро Дільса-Альдера включають, але не обмежені NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> або K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. У переважному варіанті здійснення даного винаходу основа являє собою водний розчин NaHCO<sub>3</sub>, і/або реакцію ретро Дільса-Альдера проводять при температурі вище за 60°C, наприклад, в інтервалі між 60 і 120°C, найбільш переважно вище за 70°C, наприклад, в інтервалі між 74 і 79°C, звичайно протягом приблизно однієї-двох годин.

Сполуки загальної структури VIa і/або VIb можуть бути додатково отримані озонолізом SO<sub>2</sub> аддуктів 1(S), 3(K)-біс(трет-бутилдиметилсилокси)-9,10-секопрегна-5,7(E), 10(19), 22(E)-тетраєна, як, наприклад, описано в Tetrahedron, Vol.43, № 20, pp. 4609-4619, 1987, необов'язково з подальшим зняттям захисту і захистом гідроксигруп, як описано вище для сполук загальної структури IIIa і/або IIIb.

Синтетичні способи, що використовуються в даному винаході, є добре відомими фахівцям в галузі синтезу вітаміну D або органічній хімії. Прийнятні умови реакції можуть, наприклад, бути знайдені в Tetrahedron, Vol. 43, №20, pp. 4609-4619, 1987, в WO 87/00834, в WO 94/15912, в патенті США 69553962 і в Chemical Reviews, 1995, Vol. 95, № 6; і посиланнях, що цитуються в цих документах, всі з яких включені як посилання.

Відновлення сполук загальної структури VIIIa і/або VIIIb або XVIa і/або XVIb, відповідно, або XX переважно здійснюють взаємодією з хіральним борановим відновлювальним засобом, таким як

хіральні оксаборолідини або оксазаборолідини, такі як хіральні оксазаборолідинові реагенти, що є похідними N, N-діетиланілілборану і (1S, 2R)-цис-1-аміно-2-інданолу, (1R, 2S)-цис-1-аміно-2-інданолу, (1S, 2R)-цис-1-аміно-2-інданолу, (S)-пролінолу, (R)-пролінолу або B-(3-пінаніл)-9-борабіцикло[3.3.2]нонану (альпінборану) або, наприклад, 5,5-дифеніл-2-метил-3,4-пропано-1,3,2-оксазаборолідину, (8)-2-метил-CBS-оксазаборолідину, (R)-2-метил-CBS-оксазаборолідину. Ці способи відновлення і способи отримання сполук загальної структури VIIIa і/або VIIIb детально описані в заявці на патент США № 60/553962. Молярне співвідношення хірального допоміжного/відновлювального засобу переважно знаходиться в інтервалі 2,3-2,7. Реакцію відновлення звичайно здійснюють в температурному інтервалі від 5 до 35°C, переважно від 10 до 30°C, переважно від 15 до 25°C, найбільш переважно від 15 до 20°C. Відновлювальний засіб переважно застосовують в еквімолярній кількості або в молярному надлишку по відношенню до сполуки загальної структури VIIIa і/або VIIIb або XVIa і/або XVIb, відповідно, або XX, такому як молярний надлишок в інтервалі 2,5-3,0.

Спосіб приводить до енантіоселективного/діастереоселективного відновлення прохірального кетону загальної структури VIIIa і/або VIIIb або XVIa і/або XVIb, відповідно, або XX, такого як C-24 епімери XIa і/або XIb або XVIa і/або XVIb, відповідно, або XXIa (R<sub>6</sub>=водень), які утворюються переважно. Огляд таких боранкаталізованих реакцій приведений, наприклад, Deloux і Srebnik [Chem. Rev. 93, 763, 1993]. Приклади ефективних катализаторів на основі хірального модифікованого борану можна знайти, наприклад, в [A. Hirao, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 315, 1981; E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc. 109, 7925, 1987]. Приклади синтезу і/або застосування, наприклад, 1,2- або 1,3-аміноспиртів в стереоселективному відновленні за допомогою борану, можна, наприклад, знайти в [E. Didier et al.; Tetrahedron 47, 4941-4958, 1991; C.H. Senanayake et al. Tetrahedron Letters, 36(42), 7615-18, 1995, EP 0698028, EP 0640089, EP 0305180, WO 93/23408, WO 94/26751]. Синтез і/або застосування хіральних похідних цис-1-аміно-2-інданолу у відновленні бораном, можна, наприклад, знайти в [C.H. Senanayake, Aldrichimica Acta, 31 (1), 1-15, 1998; A.K. Ghosh et al., Synthesis, 937-961, 1998; Y. Hong et al. Tetrahedron Letters, 35(36), 6631-34, 1994; B. Di Simone, Tetrahedron Asymmetry, 6(1) 301-06, 1995; Y. Hong et al., Tetrahedron Letters, 36(36), 6631-34, 1994; R. Hett et al., Org. Process Res. & Dev., 2, 96-99, 1998; або EP 0763005] і посиланнях, приведених в цих документах.

Спосіб отримання кальципотриолу, як описаний в даному документі, може бути модифікований по відношенню до порядку стадій реакції, з виключенням однієї або більше стадій реакції або за допомогою включення додаткових стадій очищення або реакції на будь-якій стадії послідовності реакції. Даний винахід включає всі такі модифікації. Кваліфікований фахівець в галузі хімії вітаміну D або органічній хімії знає, де такі модифікації можна зробити.

Спосіб отримання кальципотриолу, як описаний в даному документі, включає додатково всі варіанти, в яких захисні гідроксигрупи R<sub>1</sub> і/або R<sub>2</sub> для сполук або проміжних продуктів, де R<sub>1</sub> і/або R<sub>2</sub> не є воднем, видаляють на будь-якій стадії послідовності реакції. Сполуки або проміжні продукти, в яких R<sub>1</sub> і/або R<sub>2</sub> є воднем, можуть бути захищені захисними засобами на будь-якій стадії послідовності реакції, включаючи захисні засоби, які вводять інші захисні групи, ніж ті, які видаляють раніше в послідовності реакції.

Відновлення сполук загальної формули XIVa, XIVb, XVIa, XVIb, XX, Va, Vb, VIIIa і/або VIIIb прийнятним відновлювальним засобом в інертному розчиннику буде, в залежності від відновлювального засобу і використовуваних умов реакцій приводити до суміші C-24 епімерів відповідних утворених спиртів, таких як сполуки загальної структури IXa і IXb або таких як сполуки загальної структури Xa і Xb, або таких як сполуки загальної структури XIaа і XIaб або XIbа і XIbб, або таких як XXIa і XXIb. У залежності від складу суміші, бажані епімери XXIa, IXa, Xa, XIaа або XIbа переважно розділяють загальноприйнятими способами очищення, відомими фахівцям в даній галузі, перед включенням в послідовність реакції.

Способи розділення, виділення і очищення даного винаходу включають, але не обмежені хроматографією, такий як адсорбційна хроматографія (включаючи колонкову хроматографію і симульований рухомий шар (SMB)), кристалізацією або перегонкою. Способи розділення, виділення і очищення можна використовувати послідовно або в поєднанні. Колонкова хроматографія, застосовна для розділення аналогів вітаміну D даного винаходу є добре відомою фахівцям в галузі фармацевтичної хімії. У методі використовується колонка, заповнена стаціонарною фазою, наприклад, оксидом кремнію, таким як заздалегідь оброблений оксид кремнію, на який завантажують зразок, що підлягає розділенню. Потім зразок елюють прийнятним елюентом. Елювання може бути ізохратичним або так званим програмованим розчинником (градієнтним), в яким склад елюенту варіює постійно (наприклад, лінійно) або нерегулярно (тобто ступінчасто протягом часу). Попередньо оброблений силікагель, добре відомий фахівцям в галузі хроматографії, є прийнятною стаціонарною фазою. Елювання 5% (об:об) етилацетатом в гексані або гептаном з подальшим елюванням чистим етилацетатом являє собою усього один приклад програми елювання, яка проводить необхідне розділення. Інші прийнятні елюенти будуть дедуктивно підібрані кваліфікованим фахівцем за допомогою рутинних способів розробки, наприклад, при використанні сумішей гептану і етилацетату з прийнятною полярністю.

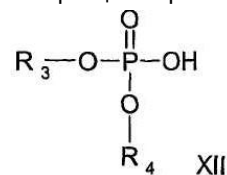
Для стадій хроматографії може застосовуватися будь-яке поєднання стаціонарної фази (упаковки) і елюенту, яке здатне до розділення сумішей, наприклад, C-24 епімерів. Такі поєднання можуть бути легко визначені кваліфікованим фахівцем шляхом рутинного експериментування.

Реагенти Хорнера-Еммонса загальної структури VII можуть бути синтезовані за допомогою різ-

них синтетичних підходів, в діапазоні від прямої реакції Арбузова тризаміщених фосфітів, наприклад, триалкілфосфітів, таких як триетилфосфіт або триметилфосфіт, з 2-галоген-1-циклопропілетаном, таких як 2-хлор-1-циклопропілетанон або 2-бром-1-циклопропілетанон [B.A. Arbuzov, Pure Appl. Chem. 1964, 9, 307] до способів з використанням металоорганічних реагентів (дивіться, наприклад, посилання 5 (а)-(к) в [B. Corbel et al., Synth. Communications, 1996, 26(13), 2561-2568]). Інші способи отримання включають спосіб Мікаеліс-Беккера [G. Sturtz, Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 2333] і застосування маскованих карбонільних сполук (дивіться, наприклад, посилання 8 (а)-(к) в [B. Corbel et al., Synth. Communications, 1996, 26(13), 2561-2568]). Безпечна і економічна методика отримання β-кетифосфонатів ґрунтується на ацилюванні магнійного похідного триалкілфосфоноацетату з використанням магній хлорид-триетиламіну з подальшим декарбоксилюванням [D.Y. Kim, Synth. Commun. 1996, 26(13), 2487-2496; B. Corbel et al., Synth. Commun., 1996, 26(13), 2561-2568]. Ще один підхід оснований на реакціях α-галогенфосфонатів зі складним ефіром, ініційованих розчинним комплексом Co (0) або металевим магнієм [F. Orsini, Synthesis, 2002, 12, 1683-1688]. Багато які інші методики описані в літературі і можуть, наприклад, бути знайдені в посиланнях, приведених у вищезгаданих статтях, наприклад, D.Y. Kim et al. і F. Orsini et al.

Реакцію Віттіга-Хорнера звичайно здійснюють за допомогою змішування сполуки загальної структури IXX, XXII, IIIa, IIIb, VIa і/або VIb, XIIIa, XIIIb, XVa і/або XVb з фосфонатом і основою у відповідному розчиннику. Додання реагентів можна провести в будь-якому порядку, хоч додання основи як останнього реагенту до перемішуваної суміші може бути переважним в залежності від використовуваної основи.

Переважаючі фосфонати загальної структури VII включають групи R<sub>3</sub> і/або R<sub>4</sub>, які додають відповідному фосфатному складному ефіру XII водорозчинність, оскільки це дозволяє здійснити видалення фосфатного складного ефіру XII водною екстракцією з реакційної суміші.



Наприклад, ці групи R<sub>3</sub> і/або R<sub>4</sub> сполук VII або XII є переважними, що приводить до водорозчинності сполук загальної структури XII, що дорівнює щонайменше 0,1 мг/мл при pH 9,5 і 20°C, наприклад щонайменше 0,5 мг/мл при pH 9,5 і 20°C, наприклад щонайменше 1 мг/мл при pH 9,5 і 20°C, наприклад щонайменше 5 мг/мл при pH 9,5 і 20°C, наприклад щонайменше 10 мг/мл при pH 9,5 і 20°C.

У ще одному варіанті здійснення винаходу фосфонати загальної структури VII є переважними, де розчинність у воді відповідної фосфонової кислоти XII рівна або більш висока в порівнянні з



розчинності фосфонової кислоти XII, де  $R_3$  і  $R_4$  є етилом. Відповідні розчинники для реакції Віттіга-Хорнера включають вуглеводні, такі як ксилени, толуол, гексани, гептани, циклогексан і прості ефіри, такі як трет-бутилметиловий ефір, діетиловий ефір, 1,4-діоксан, діетоксиметан, 1,2-диметоксіетан або тетрагідрофуран і інші розчинники, такі як ацетонітрил, 2-метилтетрагідрофуран, диглім, моноглім, NMP, ДМФА, ДМСО, або ацетати, такі як етилацетат або 2-пропілацетат, або галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлорбензол, або вода, або суміші вказаних розчинників.

У переважному варіанті здійснення винаходу реакцію здійснюють в умовах фазового перенесення, використовуючи суміш води і розчинника, що не змішується з водою, такого як толуол або ксилол, з прийнятним каталізатором фазового перенесення, таким як сіль тетраалкіламонію, наприклад, гідроксид, галогенід або гідросульфат тетрабутиламонію, наприклад, бромід або хлорид тетрабутиламонію або гідросульфат тетрабутиламонію.

Прийнятні основи для реакції Віттіга-Хорнера включають гідроксиди, такі як гідроксиди тетраалкіламонію, наприклад, гідроксид тетрабутиламонію або гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, або гідроксиди елементів 2-ої групи, такі як  $Mg(OH)_2$ , включаючи водні розчини таких гідроксидів. Інші прийнятні основи включають, в залежності від умов реакції і використуваних розчинників, гексаметилдизацетат натрію ( $NaHMDS$ ) або гідриди, такі як гідрид натрію або кальцію, або алкоксиди, такий як етоксид натрію, трет-бутоксид калію або трет-бутоксид літію.

Температура реакції для реакцій Віттіга-Хорнера буде залежати від умов реакції і використуваних розчинників. У типовому випадку для реакції сполук загальної структури VIa і/або VIb або XVa і/або XVb потрібно уникати температур реакції понад  $50^\circ C$ . Прийнятна температура реакції для реакції Віттіга-Хорнера VIa і/або VIb або XVa і/або XVb знаходиться в інтервалі від  $-80$  до  $50^\circ C$ , наприклад, від  $-50$  до  $50^\circ C$ , наприклад, від  $-30$  до  $50^\circ C$ , наприклад, від  $-15$  до  $40^\circ C$ , наприклад, від  $-5$  до  $35^\circ C$ , наприклад, від  $0$  до  $35^\circ C$ , наприклад, від  $5$  до  $30^\circ C$ , наприклад, від  $10$  до  $30^\circ C$ , наприклад, від  $15$  до  $30^\circ C$ , наприклад, від  $10$  до  $25^\circ C$ , наприклад, від  $5$  до  $20^\circ C$ . Прийнятна температура реакції для реакції Віттіга-Хорнера IXX, XXII, IIIa, IIIb, XIIIa або XIIIb знаходиться в інтервалі від  $-80$  до  $150^\circ C$ , наприклад, від  $-50$  до  $150^\circ C$ , наприклад, від  $-40$  до  $120^\circ C$ , наприклад, від  $-30$  до  $100^\circ C$ , наприклад,  $-20$  до  $80^\circ C$ , наприклад, від  $-15$  до  $60^\circ C$ , наприклад, від  $-10$  до  $50^\circ C$ , наприклад, від  $-5$  до  $40^\circ C$ , наприклад, від  $0$  до  $35^\circ C$ , наприклад, від  $5$  до  $30^\circ C$ , наприклад, від  $10$  до  $30^\circ C$ , наприклад, від  $15$  до  $30^\circ C$ , наприклад, від  $10$  до  $25^\circ C$ , наприклад, від  $5$  до  $20^\circ C$ .

Фосфонат VII або XXIIIb звичайно використовують в еквімолярній кількості або молярному надлишку по відношенню до альдегідів, такому як 10% надлишок або 30% надлишок, або 50% надлишок, або 65% надлишок, або 70% надлишок,

або 80% надлишок, або 90% надлишок, або 100% надлишок, або 150% надлишок, або 200% надлишок, або 300% надлишок.

Основу звичайно використовують в еквімолярній кількості або молярному надлишку по відношенню до фосфонатів VII або XXIIIb, такому як 10% надлишок або 30% надлишок, або 50% надлишок, або 65% надлишок, або 70% надлишок, або 80% надлишок, або 90% надлишок, або 100% надлишок, або 150% надлишок, або 200% надлишок, або 300% надлишок, або 350% надлишок, або 400% надлишок, або 425% надлишок, або 450% надлишок, або 500% надлишок.

Оптимальні умови реакції для реакції Віттіга-Хорнера, такі як розчинники, основи, температура, методики обробки, стехіометрії або час реакції будуть залежати від вихідних сполук, наприклад, груп  $R_1$  і/або  $R_2$  в альдегідах загальної структури IIIa, IIIb, VIa, VIb, XIIIa, XIIIb, XVa або XVb, і групи  $R_6$  альдегідів XXII і фосфонатів VII і XXIIIb, наприклад, груп  $R_3$  і  $R_4$ . Стереоселективність (транс-селективність) реакції можна контролювати умовами реакції і вибором фосфонату VII і XXIIIb (групи  $R_3$  і  $R_4$ ).

Окислення сполук загальної структури XXIa, де  $R_5$  є воднем і  $R_6$  є воднем або переважно захищеною гідроксигрупою, такою як трет-бутилдиметилсиліл, в сполуку загальної структури XXII може, наприклад, здійснюватися дихроматом піридинію (PDC), реагентом Десса-Мартіна, хлорхроматом піридинію (PCC), N-оксидом N-метилморфоліну (NMO), таким як N-оксид N-метилморфоліну на оксиді кремнію, перрутеном тетрапропіламонію, наприклад, в дихлорметані.

Реагент Віттіга XXIIIa може бути отриманий відповідно до способів, описаних в Chemical Reviews, 1995, Vol. 95, № 6 і J. Org. Chem. 2002, 67, 1580-1887. Реагент Віттіга-Хорнера XXIIIb може, наприклад, бути отриманий із сполуки 6, розкритої в J. Org. Chem. 2002, 67, 1580-1887, з подальшою реакцією з прийнятим галогенуючим засобом, таким як тіонілхлорид, і реакцією отриманого в результаті галогеніду або хлориду з триетилфосфатом в реакції Мікаеліса-Арбузова, такий як нагрівання з триетилфосфітом.

Реакції поєднання з'єднання XXII, що поєднуються, з XXIIIa або XXIIIb можуть також бути виявлені в Chemical Reviews, 1995, Vol. 95, №6 або J. Org. Chem. 2002, 67, 1580-1887 і посиланнях, приведених в цих документах. Прийнятною основою, наприклад, є літійалкільне похідне, таке як вторбутиллітій або н-бутиллітій.

Гідроксилювання, таке як гідроксилювання сполуки загальної структури XIVa, може бути досягнуте за допомогою прийнятного гідроксилюючого засобу, наприклад, за допомогою опосередкованого селенітом алільного гідроксилювання, такого як в умовах, розроблених Гессе, наприклад, з діоксидом селену ( $SeO_2$ ), наприклад, з  $SeO_2$  і N-оксидом N-метилморфоліну в киплячому із зворотним холодильником метанолі і/або дихлорметані [J. Org. Chem. 1986, 51, 1637] або, як описано в Tetrahedron Vol. 43, № 20, 4609-4619, 1987 або в WO87/00834. Небажаний гідроксіепімер, утворений в процесі гідроксилювання, може бути вида-

лений загальноприйнятими способами розділення і хроматографії, описаного в даному описі.

Гідрат кальціопотріолу може бути отриманий кристалізацією кальціопотріолу з водних розчинників, наприклад, такими способами, які описані в WO 94/15912.

#### ПРИКЛАДИ

##### Загальна частина

Всі хімічні реагенти, якщо не указано інакше, отримані з промислових джерел. Для спектрів  $^1\text{H}$ -магнітного резонансу (ЯМР) (300 МГц) і  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75,6 МГц) приведені значення хімічних зсувів ( $\delta$ ) в (мільйонних частинках (м. ч.)), якщо не указано інакше; для розчинів дейтерохлороформу відносно внутрішнього стандарту тетраметилсилану ( $\delta=0,00$ ) або хлороформу ( $\delta=7,26$ ) або дейтерохлороформу ( $\delta=76,81$  для  $^{13}\text{C}$ -ЯМР). Значення мультиплету або визначено (дублет (д), триплет (т), квартет (кв.)), або ні (м) і приводиться в приблизній середній точці, якщо приведений інтервал. Всі органічні розчинники, що використовуються, мають технічний ступінь чистоти. Хроматографію здійснюють на силікагелі, необов'язково застосовуючи флеш-метод. Переважно, оксид кремнію отриманий від Merck KGaA Germany: LiChroprep® Si60 (15-25 мкм). Як елюенти застосовують відповідні суміші етилацетату, дихлорметану, метанолу, гексану і петролейного ефіру (40-60) або гептану, якщо не указано інакше. Експериментальні умови, що стосуються температур плавлення, елементного аналізу, УФ-видимого поглинання,  $^1\text{H}$ -ЯМР були такими ж, якщо не указано інакше, як описане M.J. Calverley в Tetrahedron, Vol. 43, №20, pp. 4614-15, 1987.

##### Отримання 1

Діетиловий складний ефір (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти

Сполука VII ( $R_3, R_4$ =етил)

Циклопропанкарбонільхлорид (ALDRICH) (125 г) повільно додають до суміші безводного хлориду магнію (102 г), триетилфосфоноацетату (219 г) і триетиламіну (310 г) в толуолі (1600 мл) при перемішуванні, підтримуючи температуру нижче  $25^\circ\text{C}$ . Суміш перемішують протягом додаткових 30 хвилин з подальшим обережним додаванням первинної порції води (950 мл), потім суміші концентрованої хлористоводневої кислоти (250 мл) і води (350 мл), підтримуючи температуру нижче  $25^\circ\text{C}$ . Органічну фазу відділяють, промивають водним розчином хлориду натрію (400 г NaCl в 1200 мл води) і потім промивають водою (1600 мл). Потім органічну фазу концентрують у вакуумі до мінімально можливого об'єму з отриманням етилового складного ефіру 3-циклопропіл-2-(діетоксифосфорил)-3-оксопропіонової кислоти у вигляді масла. До масла додають воду (40 мл) і дану суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом приблизно 3 годин. До реакційної суміші додають більше води (2000 мл) і сполуки, назва якої приводиться в заголовку, екстрагують метиленхлоридом. Розчинники видаляють у вакуумі з отриманням сполуки, назва якої приводиться в заголовку, у вигляді масла. Виявлено, що дані  $^{31}\text{P}$ -ЯМР і мас-спектрометрії знаходяться в повній відповідності до структури.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,16 (м,

4Н), 3,21 (д, 2Н), 2,20 (м, 1Н), 1,34 (т, 6Н), 1,11 (м, 2Н), 0,98 (м, 2Н) м. ч.

##### Отримання 2

Диметиловий складний ефір (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти

Сполука VII ( $R_3, R_4$ =метил)

Може бути використана така ж методика, що і в отриманні 1, але із застосуванням триметилфосфоноацетату замість триетилфосфоноацетату. Виявлено, що дані  $^{31}\text{P}$ -ЯМР і мас-спектрометрії знаходяться в повній відповідності до структури.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,80 (д, 6Н), 3,22 (д, 2Н), 2,17 (м, 1Н), 1,11 (м, 2Н), 0,98 (м, 2Н) м. ч.

##### Приклад 1

20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(Е)-еніл)-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєн

Сполука Va ( $R_1, R_2$ =трет-бутилдиметилсиліл)

Суміш діетилового складного ефіру (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти (сполука VII/ $R_3, R_4$ =етил) (46,0 г, 209 ммоль), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєну (сполука IIIa/ $R_1, R_2$ =трет-бутилдиметилсиліл), отриманого відповідно до M.J. Calverley в Tetrahedron, Vol.43, №20, pp. 4609-19, 1987, (72,2 г, 126 ммоль), толуолу (1100 мл), води (122 мл), бромиду тетрабутиламонію (3,13 г) і 27,7% розчину гідроксиду натрію (128,0 г) перемішують при  $30^\circ\text{C}$  протягом приблизно однієї години з подальшим перемішуванням при температурі навколишнього середовища ( $15-25^\circ\text{C}$ ) протягом ночі. Коли вважають, що реакція завершена, що перевіряють ВЕРХ [Колонка LiChrosorb Si 60 5 мкм 250×4 мм від Merck, швидкість потоку 1,5 мл/хв., детектування при 270 нм, гексан/етилацетат 100:2 (об.:об.)], додають воду (500 мл). рН реакційної суміші доводять до рН 8,5-9,5 додаванням розчину фосфорної кислоти (приблизно 20%), підтримуючи температуру в інтервалі  $20-25^\circ\text{C}$ . Органічну фазу відділяють з подальшим додаванням гексану (200 мл) і метанолу (170 мл). Органічну фазу однократно промивають сумішшю води (670 мл), насиченого водного розчину хлориду натрію (120 мл) і насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію (20 мл). Органічні розчинники видаляють у вакуумі і залишок розчиняють в суміші метанолу (500 мл) і гексану (580 мл) і потім розчин промивають водою (400 мл). Органічні розчинники повторно видаляють у вакуумі і залишок кристалізують з суміші трет-бутилметилового ефіру/метанолу. Кристали відфільтровують, двічі промивають метанолом і сушать у вакуумі з отриманням сполуки, вказаної в заголовку, 20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(Е)-еніл)-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєну (65,2 г, 102 ммоль). Виявлено, що дані по температурі плавлення, елементному аналізу, поглинанню в УФ-видимій області і мас-спектрометрії знаходяться в повній відповідності до структури, як описано раніше M.J. Calverley в Tetrahedron, Vol. 43, №20, p.4616, 1987 для сполуки 17.  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 200,4, 153,4, 151,8, 142,5, 135,5, 128,1, 121,4, 116,5, 106,5, 70,0, 67,0, 56,0, 55,3, 46,0, 43,7, 40,2, 40,1, 36,4, 28,7, 27,4, 25,7,

25,6, 23,2, 22,1, 19,3, 18,5, 18,1, 17,9, 12,1, 10,7, 10,7, -5,0, -5,0, -5,1, -5,1 м. ч.

#### Приклад 1А

20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(Е)-еніл)-9,10-секопрегна-5(Е) 7(Е), 10(19)-триєн

Сполука Va (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл)

До розчину діетилового складного ефіру (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти (сполука VII/R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=етил) (1,51 г) і ТГФ (16 мл) додають NaHMDS (гексаметилдисилазану натрію) (3,2 мл, 2М в ТГФ) протягом 10 хвилин при температурі нижче -50°C і потім перемішують протягом 3-4 годин з подальшим доданням розчину 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєну (сполука IIIa/R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл) (2 г) в ТГФ (3 мл) при температурі нижче -50°C. Реакційну суміш додатково перемішують протягом 2 годин при температурі нижче за -50°C і потім протягом 2 годин при -25°C перед підвищенням температури до кімнатної температури протягом ночі. Ступінь завершення реакції перевіряють за допомогою ВЕРХ [Колонка LiChrosorb Si 60 5 мкм 250×4 мм від Merck, швидкість потоку 1,5 мл/хв., детектування при 270 нм, гексан/етилацетат 100:2 (об.:об.)].

#### Приклад 1В

20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(Е)-еніл)-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєн

Сполука Va (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл)

До розчину діетилового складного ефіру (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти (сполука VII/R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=етил) (1,51 г) і ТГФ (16 мл) додають NaNH (265 мг) протягом 3 хвилин при температурі нижче -50°C і потім перемішують протягом 2-3 годин з подальшим доданням розчину 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєну (сполука IIIa/R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл) (2,1г) в ТГФ (3 мл) при температурі нижче -50°C. Реакційну суміш додатково перемішують протягом 2 годин при температурі нижче -50°C і потім 3,5 години при -25°C перед підвищенням температури до кімнатної температури протягом ночі. Ступінь завершення реакції перевіряють за допомогою ВЕРХ [Колонка LiChrosorb Si 60 5 мкм 250×4 мм від Merck, швидкість потоку 1,5 мл/хв., детектування при 270 нм, гексан/етилацетат 100:2 (об.:об.)].

#### Приклад 1С

20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(Е)-еніл)-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєн

Сполука Va (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл)

До розчину діетилового складного ефіру (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти (сполука VII/R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=метил) (1,51 г) і ТГФ (16 мл) додають NaHMDS (3,2 мл, 2М в ТГФ) протягом 10 хвилин при температурі нижче -50°C і потім перемішують протягом 4 годин з подальшим доданням розчину 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєну (сполука IIIa/R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл) (2 г) в ТГФ (3 мл). Реакційну

суміш додатково перемішують протягом 2 годин при температурі нижче -50°C і потім 2 години при -25°C перед підвищенням температури до кімнатної температури протягом ночі. Ступінь завершення реакції перевіряють за допомогою ВЕРХ [Колонка LiChrosorb Si 60 5 мкм 250×4 мм від Merck, швидкість потоку 1,5 мл/хв., детектування при 270 нм, гексан/етилацетат 100:2 (об.:об.)].

#### Приклад 1D

20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(Е)-еніл)-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєн

Сполука Va (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл)

Суміш диметилового складного ефіру (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонової кислоти (сполука VII/R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=метил) (1,08 г), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєну (сполука IIIa/R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл) (1,28 г), толуолу (15 мл), води (1,2 мл), бромиду тетрабутиламонію (49 мг) і 27,7% розчину гідроксиду натрію в ТГФ (1,54 мл) перемішують при 33°C протягом ночі. Ступінь завершення реакції перевіряють за допомогою ВЕРХ [Колонка LiChrosorb Si 60 5 мкм 250×4 мм від Merck, швидкість потоку 1,5 мл/хв., детектування при 270 нм, гексан/етилацетат 100:2 (об.:об.)].

#### Отримання 3

1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(З), 7(Е), 10(19)-триєн

Сполука IIIb (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл)

1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєн (сполука IIIa/R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл) може бути піддана фотоізомеризації в толуолі з використанням антрацену як триплетного сенсibilізатора з подальшою хроматографією неочищеного продукту з отриманням сполуки, вказаної в заголовку. <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 204,8, 148,1, 139,7, 135,4, 122,7, 118,2, 111,1, 71,9, 67,3, 55,4, 51,3, 49,6, 46,0, 45,9, 44,6, 40,1, 28,6, 26,3, 25,7, 25,6, 23,1, 22,3, 18,0, 18,0, 13,4, 12,2, -4,9, -5,0, -5,3 м. ч.

#### Приклад 2

20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(Е)-еніл)-9,10-секопрегна-5(З), 7(Е), 10(19)-триєн

Сполука Vb (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл)

Може бути використана така ж методика, як і в прикладі 1, застосовуючи 1 (S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(З), 7(Е), 10(19)-триєну (сполука IIIb/R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл) як вихідна речовина, за винятком того, що продукт може бути очищений хроматографією замість кристалізації з отриманням сполуки, вказаної в заголовку. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 6,78 (дд, 1H), 6,24 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 6,02 (д, 1H), 5,19 (д, 1H), 4,87 (д, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 2,85 (дд, 1H), 2,46 (дд, 1H), 2,38-1,20 (м, 16H), 1,13 (д, 3H), 1,08 (м, 2H), 0,91 (м, 2H), 0,89 (с, 18H), 0,59 (с, 3H), 0,07 (м, 12H) м. ч.

#### Отримання 4

1(S), 3(R)-дигідрокси-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(З), 7(Е), 10(19)-триєн

Сполука IIIb ( $R_1, R_2$ =водень)

1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Z), 7(E), 10(19)-триєн (сполука IIIb/ $R_1, R_2$  - трет-бутилдиметилсиліл) з отримання 3 може бути підданий зняттю захисних груп водною фтористоводневою кислотою (40%) з отриманням сполуки заголовка IIIb ( $R_1, R_2$ =водень).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,58 (д, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,04 (д, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,43 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 2,85 (дд, 1H), 2,60 (дд, 2H), 2,44-2,26 (м, 2H), 2,10-1,30 (м, 14H), 1,14 (д, 3H), 0,60 (с, 3H) м. ч.

Приклад 4

1(S),3(R)-дигідрокси-20(R)-3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(E)-еніл-9,10-секопрегна-5(Z), 7(E), 10(19)-триєн

Сполука Vb ( $R_1, R_2$ =водень)

Може бути використана така ж методика, як і в прикладі 1, застосовуючи 1(S), 3(R)-дигідрокси-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Z), 7(E), 10(19)-триєну (сполука IIIb/ $R_1, R_2$ =водень) з отримання IV як вихідної речовини, за винятком того, що продукт може бути очищений хроматографією замість кристалізації з отриманням сполуки, вказаної в заголовку.  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 200,8, 152,1, 147,7, 142,2, 133,5, 128,3, 124,7, 117,4, 111,8, 70,7, 66,8, 56,1, 55,5, 46,1, 45,2, 42,8, 40,3, 40,2, 29,0, 27,4, 23,5, 22,3, 19,5, 18,7, 12,3, 11,0 м. ч.

Отримання 5

1(S), 3(R)-біс(триметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Z), 7(E), 10(19)-триєн Сполука IIIb ( $R_1, R_2$ =триметилсиліл)

1(S), 3(R)-дигідрокси-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Z), 7(E), 10(19)-триєн (сполука IIIb/ $R_1, R_2$ =водень) з отримання IV може взаємодіяти з триметилсилілхлоридом в присутності триетиламіну в дихлорметані. Отриманий неочищений продукт може бути очищений хроматографією з отриманням чистої сполуки, вказаної в заголовку.  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 204,7, 147,8, 140,1, 135,2, 122,9, 118,1, 111,4, 71,4, 67,0, 55,4, 51,3, 49,5, 46,0, 45,7, 44,6, 40,1, 28,7, 26,3, 23,2, 22,3, 13,4, 12,2, 0,0, -0,1 м. ч.

Отримання 6

1(S)-трет-бутилдиметилсилілокси-3(R)-гідрокси-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(E), 7(E) 10(19)-триєн

IIIa ( $R_1$ =водень,  $R_2$ =трет-бутилдиметилсиліл) і 1 (S)-гідрокси-3(R)-трет-бутилдиметилсилілокси-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(E), 7(E), 10(19)-триєн

IIIa ( $R_1$ =трет-бутилдиметилсиліл,  $R_2$ =водень)

3 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(E), 7(E), 10(19)-триєну (сполука IIIa/ $R_1, R_2$ =трет-бутилдиметилсиліл) може бути частково видалена захисна група за допомогою тетрабутиламонійфториду з отриманням суміші сполук, вказаних в заголовку, і незахищеного похідного IIIa ( $R_1, R_2$ =водень). Сполуки суміші можуть бути розділені колонковою хроматографією з отриманням чистих фракцій сполук IIIa ( $R_1$ =водень,  $R_2$ =трет-бутилдиметилсиліл),  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,59 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 5,86 (д, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,48 (т, 1H), 4,24 (м, 1H), 2,88 (дд, 1H), 2,62 (дд,

1H), 2,50-2,30 (м, 2H), 2,11-1,30 (м, 14H), 1,13 (д, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,60 (с, 3H), 0,06 (с, 3H), 0,04 (с, 3H) м. ч.; і IIIa ( $R_1$ =трет-бутилдиметилсиліл,  $R_2$ =водень),  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,59 (д, 1H), 6,49 (д, 1H), 5,86 (д, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 2,87 (дд, 1H), 2,52 (дд, 1H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,12-1,31 (м, 14H), 1,13 (д, 3H), 0,86 (с, 9H), 0,59 (с, 3H), 0,06 (с, 6H) м. ч.

Приклад 5

1(S)-трет-бутилдиметилсиліл-3(R)-гідрокси-20(R)-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(E)-еніл)-9,10-секопрегна-5(E) 7(E), 10(19)-триєн

Сполука Va ( $R_1$ =водень,  $R_2$ =трет-бутилдиметилсиліл)

Може застосовуватися така ж методика, що і в прикладі 1, з використанням 1(S)-трет-бутилдиметилсиліл-3(R)-гідрокси-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(E), 7(E), 10(19)-триєну (сполука IIIa/ $R_1$ =водень,  $R_2$ =трет-бутилдиметилсиліл) з отримання 6 як вихідної речовини, за винятком того, що продукт може бути очищений хроматографією замість кристалізації з отриманням сполуки, вказаної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,75 (дд, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,84 (д, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,47 (т, 1H), 4,22 (м, 1H), 2,85 (дд, 1H), 2,62 (дд, 1H), 2,43 (дд, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,15-1,15 (м, 15H), 1,11 (д, 3H), 1,06 (м, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,86 (м, 2H), 0,59 (с, 3H), 0,06 (с, 3H), 0,04 (с, 3H) м. ч.

Приклад 6

1(S)-гідрокси-3(R)-трет-бутилдиметилсиліл-20(R)-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(E)-еніл)-9,10-секопрегна-5(E), 7(E), 10(19)-триєн

Сполука Va ( $R_1$ =трет-бутилдиметилсиліл,  $R_2$ =водень)

Може застосовуватися така ж методика, що і в прикладі 1, з використанням 1(S)-гідрокси-3(R)-трет-бутилдиметилсиліл-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(E), 7(E), 10(19)-триєну (сполука IIIa/ $R_1$ =трет-бутилдиметилсиліл,  $R_2$ =водень) з отримання 6 як вихідної речовини, за винятком того, що продукт може бути очищений хроматографією замість кристалізації з отриманням сполуки, вказаної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,76 (дд, 1H), 6,49 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,85 (д, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 2,86 (дд, 1H), 2,52 (дд, 1H), 2,45-1,20 (м, 17H), 1,12 (д, 3H), 1,07 (м, 2H), 0,88 (м, 2H), 0,86 (с, 9H), 0,59 (с, 3H), 0,06 (с, 6H) м. ч.

Приклад 7

$\text{SO}_2$ -аддукти 20(R), 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(E)-еніл)-9,10-секопрегна-5(E), 7(E), 10(19)-триєну

Сполуки VIIIa і VIIIb ( $R_1, R_2$ =трет-бутилдиметилсиліл)

Суміш діетилового складного ефіру (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонові кислоти (сполука VII/ $R_3, R_4$ =етил) (30 г),  $\text{SO}_2$ -аддуктів 1(S), 3(R)-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(8)-форміл-9,10-секопрегна-5(E), 7(E), 10(19)-триєну (сполуки Via і Vlb/ $R_i, R_2$ =трет-бутилдиметилсиліл) (34,8 г) (сполуки 14a і 14b, описані в M.J. Calverley, Tetrahedron, Vol. 43, №20, pp. 4609-19, 1987), толуолу (350 мл), води (35 мл), тетрабутиламонійб-

роміду (1,01 г) і 27,7% розчину гідроксиду натрію (35 мл) перемішують при 33°C протягом приблизно 1,5 години. Коли вважають, що реакція завершена, що перевіряють ВЕРХ [Колонка LiChrosorb Si 60 5 мкм 250×4 мм від Merck, швидкість потоку 1,5 мл/хв., детектування МС, гексан/етилацетат 100:2 (об.:об.)], додають воду (160 мл). рН реакційної суміші доводять до рН 8,5-9,5 доданням розчину фосфорної кислоти (приблизно 20%), підтримуючи температуру в інтервалі 20-25°C. Органічну фазу відділяють з подальшим доданням МТБЕ (90 мл), води (600 мл), насиченого водного розчину хлориду натрію (60 мл) і насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію (10 мл). Толуольну фазу відділяють і розчинник видаляють у вакуумі без нагрівання (переважно нижче 30°C) з отриманням двох епімерних SO<sub>2</sub>-аддуктів VIIIa і VIIIb/R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл у вигляді твердої суміші, що передусім містить VIIIa, як перевірено ТШХ. Два епімерних SO<sub>2</sub>-аддукти VIIIa і VIIIb можуть бути розділені хроматографією. Кристалічний VIIIa може, крім того, бути отриманий розтиранням твердої суміші з метанолом. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) VIIIa/R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=трет-бутилдиметилсиліл: 6,73 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,69 (д, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,58 (д, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,2-1,2 (м, 16H), 1,11 (д, 3H), 1,05 (м, 2H), 0,90 (м, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,85 (с, 9H), 0,68 (с, 3H), 0,06 (с, 3H), 0,05 (с, 3H), 0,04 (с, 3H), 0,02 (с, 3H) м. ч.

#### Приклад 8

SO<sub>2</sub>-аддукти 20(R), 3(R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(Е)-еніл)-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєну  
Сполуки XVIa і XVIb (R<sub>1</sub>=трет-бутилдиметилсиліл)

Така ж методика, що і в прикладі 7, з використанням SO<sub>2</sub>-аддуктів 3(R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєну (суміш двох епімерних SO<sub>2</sub>-аддуктів XVa і сполуки XVb) як вихідної речовини, дає два епімерних аддукти XVIa і XVIb/R<sub>1</sub>=трет-бутилдиметилсиліл у вигляді твердої суміші в основному, що містить XVIa, як перевірено ТШХ. Два епімерних SO<sub>2</sub>-аддукти XVIa і XVIb можуть бути розділені хроматографією. Кристалічний XVIa може, крім того, бути отриманий розтиранням твердої суміші з метанолом. <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (суміш двох епімерних SO<sub>2</sub>-аддуктів XVIa і XVIb/R<sub>1</sub>=трет-бутилдиметилсиліл): 200,3, 151,6, 151,4, 149,8, 149,2, 130,5, 130,1, 128,3, 128,1, 126,6, 126,3, 110,5, 110,0, 67,4, 66,7, 66,6, 66,3, 58,0, 57,9, 55,8, 55,6, 55,3, 55,2, 46,3, 45,5, 39,9, 39,7, 34,4, 34,1, 33,9, 31,4, 30,8, 30,5, 29,6, 29,1, 27,3, 27,1, 26,7, 25,6, 25,1, 24,4, 24,1, 23,6, 23,2, 22,4, 21,9, 21,9, 19,4, 19,3, 18,6, 18,4, 17,9, 17,9, 13,9, 12,2, 11,9, 10,8, -5,0 м. ч.

#### Приклад 9

20(R), 3(R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)-20-(3'-циклопропіл-3'-оксопроп-1'(Е)-еніл)-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєн

Сполука XIVa (R<sub>1</sub>=трет-бутилдиметилсиліл)

Суміш ETH655 діетилового складного ефіру (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонові кислоти (сполука VII/R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=етил) (22,4 г), 3(R)-(трет-

бутилдиметилсилілокси)-20(S)-форміл-9,10-секопрегна-5(Е), 7(Е), 10(19)-триєну (сполука XIIIa/R<sub>1</sub>=трет-бутилдиметилсиліл) (27 г), отримані відповідно до M.J. Calverley, Tetrahedron, Vol.43, №20, pp. 4609-19, 1987), толуолу (328 мл), води (35 мл), тетрабутиламонійброміду (0,93 г) і 27,7% розчину гідроксиду натрію (38 г) перемішують при 33°C протягом приблизно 1 години. Коли вважають, що реакція завершена, що перевіряють ВЕРХ [Колонка LiChrosorb Si 60 5 мкм 250×4 мм від Merck, швидкість потоку 1,5 мл/хв., детектування при 270 нм, гексан/етилацетат 100:2 (об.:об.)], додають воду (150 мл). рН реакційної суміші доводять до рН 7,8 доданням розчину фосфорної кислоти (приблизно 20%), підтримуючи температуру в інтервалі 20-25°C. Органічну фазу відділяють з подальшим доданням води (2000 мл), насиченого водного розчину хлориду натрію (36 мл) і насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію (6 мл). Органічні розчинники видаляють у вакуумі. <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (сполука XIVa/R<sub>1</sub>=трет-бутилдиметилсиліл): 200,3, 151,8, 149,8, 142,8, 136,4, 128,1, 119,7, 116,1, 107,4, 69,2, 56,1, 55,3, 45,9, 40,2, 40,0, 37,3, 35,0, 30,9, 28,7, 27,3, 25,7, 23,2, 22,0, 19,3, 18,5, 18,0, 12,2, 10,7, -4,9 м. ч.

#### Приклад 10

1-циклопропіл-4-(4-триетилсиланілокси-7а-метил-октагідроінден-1-іл)-пент-2-ен-1-он

Сполука XX (R<sub>5</sub>=триетилсиліл)

2-(7а-метил-4-триетилсиланілокси-октагідроінден-1-іл)пропіональдегід IX (R<sub>5</sub>=триетилсиліл), який був синтезований, як описано в Eur. J. Org. Chem. 2003, pp. 3889-3895, (2 г) додають до суміші Li-трет-бутоксиду (0,6 г) і діетилового складного ефіру (2-циклопропіл-2-оксоетил)фосфонові кислоти (сполука VII/R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=етил) (1,62 г) в ТГФ (50 мл) при -50°C. Після завершення реакції реакцію гасять водою (50 мл) і екстрагують гексаном (100 мл). Органічну фазу фільтрують через силікагель і концентрують у вакуумі з отриманням сполуки XX (R<sub>5</sub>=триетилсиліл) у вигляді прозорого масла (2 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 6,74 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 1,06 (д, 3H), 0,94 (т, 9H), 0,54 (кв., 6H) м.ч.

#### Отримання 7

1-циклопропіл-4-(4-триетилсиланілокси-7а-метил-октагідроінден-1-іл)-пент-2-ен-1(С)-ол Сполука XXIa (R<sub>5</sub>=триетилсиліл)

(1S, 2R)-(-)-цис-1-аміно-2-інданолу (6,33 г, 0,87 екв.) змішують з МТБЕ (100 мл) в атмосфері азоту при 15-25°C з подальшим доданням N,N-діетиланілінборану (16,0 мл, 1,85 екв.) при цій температурі. Суміш перемішують доти, поки не можуть більш спостерігати виділення водню. 1-циклопропіл-4-(4-триетилсиланілокси-7а-метил-октагідроінден-1-іл)-пент-2-ен-1-он (сполука XX/R<sub>5</sub>=триетилсиліл) з прикладу 10 (19,0 г) розчиняють в МТБЕ (80 мл) при кімнатній температурі і потім додають по краплях до вказаної суміші при 15-25°C протягом 2 годин. Суміш перемішують протягом приблизно 10 хвилин після повного додання і потім гасять насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) і екстрагують гексаном (200 мл). Органічну фазу відділяють і промивають 1 М хлористою кислотою (4×120 мл) при 0-10°C з подаль-

шим промиванням насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) і водою (50 мл) з отриманням суміші сполук XXla і XXlb ( $R_5$ =триетилсиліл) при молярному співвідношенні 87:13, як перевірено аналізом ВЕРХ. (Колонка LiChrosorb Si 60 5 мкм 250×4 мм від Merck, швидкість потоку 1 мл/хв., МС-детектування, гексан/етилацетат 90:10 (об.:об.): RT XXla=приблизно 9,9 хвилини, RT

XXlb=приблизно 8,4 хвилини).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) XXla/ $R_5$ =триетилсиліл: 138,0, 128,3, 76,6, 69,1, 56,2, 41,9, 40,5, 39,0, 34,4, 30,1, 27,4, 22,8, 20,0, 17,5, 17,3, 13,5, 6,7, 4,7 м. ч.; XXlb/ $R_5$ =триетилсиліл: 138,2, 128,4, 77,1, 69,2, 56,1, 53,0, 41,9, 40,5, 39,1, 34,4, 27,5, 22,8, 20,0, 17,5, 17,4, 13,5, 6,7, 4,8 м. ч.