

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **027202**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.06.30

(21) Номер заявки
201401293

(22) Дата подачи заявки
2013.05.22

(51) Int. Cl. **C07C 67/29** (2006.01)
C07C 69/18 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)
C07C 47/565 (2006.01)
C07C 47/575 (2006.01)
C07C 51/377 (2006.01)
C07C 59/72 (2006.01)

(54) **УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРЕПРОСТИНИЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ**

(31) **61/650,836; 12172191.4**

(32) **2012.05.23; 2012.06.15**

(33) **US; EP**

(43) **2015.07.30**

(86) **PCT/EP2013/060472**

(87) **WO 2013/174848 2013.11.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИФАРМ САРЛ (LU)

(72) Изобретатель:
**Джайн Нарешкумар Ф., Киркуп
Майкл П., Марелла Майкл А., Гоне
Сандживани А. (US)**

(74) Представитель:
Трошина Л.Ю. (RU)

(56) **WO-A1-2011153363**

MORIARTY ROBERT M. ET AL.:
"The Intramolecular Asymmetric Pauson-Khand Cyclization as a Novel and General Stereoselective route to Benzindene Prostacyclins: Synthesis of UT-15 (Trepstinil)", *JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY*, ACS, US, vol. 69, no. 6, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 1890-1902, XP002523983, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J00347720, [retrieved on 2004-02-19], Scheme 4; page 1894; compounds 31, 32

US-B2-6700025

WO-A1-2012009816

BRUCE ET AL.: "Claisen rearrangement of meta-substituted allyl phenyl ethers", *JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH*; GB, vol. 10, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 2677-2679, XP002198137, ISSN: 0300-922X, DOI: 10.1039/P19810002677, table 2; compound 4

US-A1-2011118213

US-B1-6242482

(57) Описан усовершенствованный способ получения трепростинила и его производных. В отличие от известного способа в этом способе используется легко масштабируемое ферментативное расщепление ключевого интермедиата для получения указанных соединений. Еще одним значительным усовершенствованием описанного способа по сравнению с известным уровнем техники является региоселективная перегруппировка Кляйзена предшественника 5-аллилоксибензальдегида, которой способствует наличие брома в положении 2.

B1**027202****027202****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к менее длительному и более удобному способу получения трепростинила, а также новых интермедиатов, применяемых в этом способе. Ключевые признаки описываемого способа включают региоселективную перегруппировку Кляйзена, которую претерпевает предшественник аллилксобензальдегид; защиту спиртовой группы в боковой цепи, содержащей алкин, трет-бутилдиметилсилильной (TBDMS) группой во время нестереоселективной внутримолекулярной циклизации по Посону-Ханду; и ферментативное кинетическое расщепление и последующее хроматографическое разделение двух диастереомерных интермедиатов для последней стадии. Способ по настоящему изобретению дает бензидиновый аналог простациклина - трепростинил с диастереомерной чистотой более 99%.

Предшествующий уровень техники

Трепростинил представляет собой синтетический аналог простациклина (PGI₂), показанный для лечения легочной артериальной гипертензии (РАН). Основными фармакологическими механизмами действия трепростинила являются прямая вазодилатация сосудистого ложа легочных и системных артериальных сосудов и ингибирование агрегации тромбоцитов.

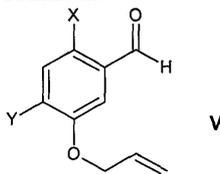
Патент США US6700025 раскрывает способ стереоселективного синтеза производных простациклина, в частности трепростинила. Однако этот способ и другие известные способы включают большое число стадий синтеза и хроматографической очистки. Целью настоящего изобретения является открытие более полезного способа, который включает меньше стадий синтеза и хроматографической очистки, а также диастереоселективное расщепление ключевого интермедиата ферментативными методами, что делает этот способ более подходящим для применения в промышленном масштабе.

Сущность изобретения

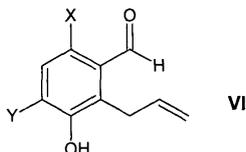
Настоящее изобретение относится к способу получения трепростинила, его производных и интермедиатов, который включает стадию кинетического ферментативного расщепления с использованием подходящей липазы и подходящего ацилирующего агента. Изобретение также относится к новому синтезу интермедиатов, получаемых в ходе синтеза трепростинила (таких как соединения формул 4а, 5, 8-10, 11', 12', 13а, 14а, 15а, 16а, 16 и 17). Кроме того, изобретение относится к получению промежуточного аллилбензальдегида через перегруппировку Кляйзена, которую претерпевает предшественник аллилксобензальдегида (соединение формулы V), с повышенной региоселективностью, обусловленной введением атома галогена в пара-положение к аллилксигруппе. Кроме того, изобретение относится к использованию защитной силильной группы для небензильной спиртовой группы в боковой цепи (С-11).

Осуществление изобретения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к превращению соединения формулы V посредством перегруппировки Кляйзена



в соединение формулы VI



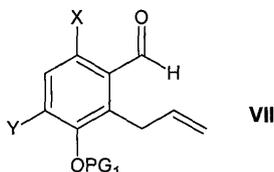
где X и Y независимо друг от друга представляют собой Br, I, Cl, F или H;

X предпочтительно представляет собой Br;

Y представляет собой H.

По причине региоселективности перегруппировки Кляйзена нет необходимости в разделении региоизомеров хроматографией или перегонкой. Нужный региоизомер может быть получен перекристаллизацией.

В еще одном варианте осуществления изобретения в качестве интермедиата получают соединение формулы VII



где X и Y определены выше;

PG₁ представляет собой защитную группу для фенольной группы, такую как метил, метоксиметил,

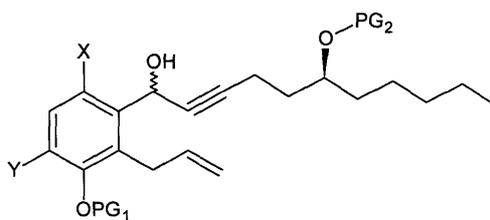
бензилоксиметил, метоксиэтоксиметил, бензил, 4-метоксибензил, 2,6-дихлорбензил, 3,4-дихлорбензил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{OR}_x$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_x$;

PG_1 предпочтительно представляет собой бензил;

R_x представляет собой C_{1-4} алкил или необязательно замещенный бензил.

Термин "алкил" относится к насыщенным линейным (неразветвленным) или разветвленным углеводородным цепям. Примерами представителей отдельных алкильных групп являются метил, этил, н-пропил, изопропил (1-метилэтил), н-бутил, 1-метилпропил, изобутил (2-метилпропил), втор-бутил (1-метилпропил) и трет-бутил (1,1-диметилэтил).

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения интермедиат представленной ниже структуры VIII получают в качестве реагента в нестереоселективной внутримолекулярной циклизации Посона-Ханда:

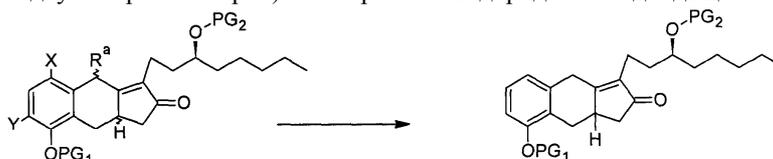


VIII

где X, Y и PG_1 определены выше;

PG_1 представляет собой ТНР или силильную защитную группу $-\text{SiR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ для спиртовой группы, где R_1 , R_2 , R_3 представляют собой независимо друг от друга метил, изопропил, трет-бутил и фенил, предпочтительно, если R_1 и R_2 представляют собой метил, а R_3 представляет собой трет-бутил, или R_1 , R_2 и R_3 представляют собой изопропил, наиболее предпочтительно, если R_1 и R_2 представляют собой метил, а R_3 представляет собой трет-бутил.

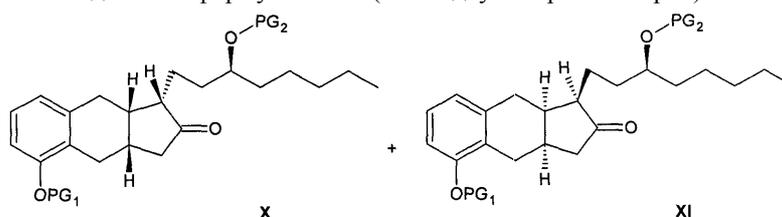
Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к восстановлению соединения формулы IXa (смесь двух стереоизомеров) газообразным водородом и подходящим катализатором:



IXa

IXb

с образованием смеси соединений формул X и XI (смесь двух стереоизомеров):



X

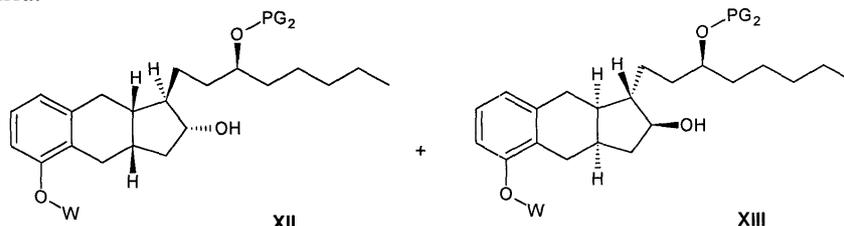
XI

где X, Y, PG_1 и PG_2 определены выше;

R^a представляет собой H, OH, $-\text{OR}_x$, $-\text{O}-\text{PG}_1$, Br, I, Cl, F, $-\text{OAc}$, $-\text{OPiv}$ или $-\text{OCOR}_y$, $-\text{OCOOR}_y$, $-\text{SR}_y$ или $-\text{SO}_2\text{R}_y$, где R_y представляет собой C_{1-4} алкил или арил.

Термин "арил" обозначает моно-, би- или трициклические углеродные кольца по меньшей мере с одним ароматическим кольцом. Типичные примеры включают фенил, нафтил, инданил (2,3-дигидроинденил), 1,2,3,4-тетрагидронафтил и флуоренил.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к ферментативному расщеплению смеси соединений следующих ниже формул XII и XIII под действием подходящей липазы и подходящего ацилирующего агента:



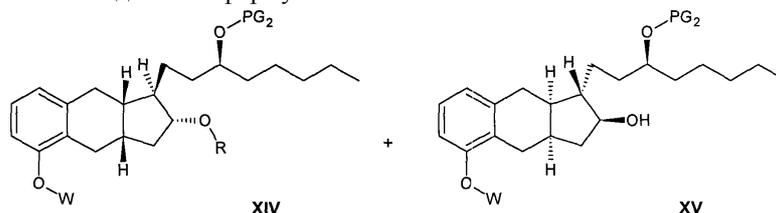
XII

XIII

где группа PG_2 определена выше;

W выбран из H, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{COR}^4$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^1\text{R}^2$ и $-\text{CH}_2\text{COSR}^3$, где R^1 и R^2 независимо друг от

друга выбраны из метила, этила, изопропила, н-бутила, морфинила, пиперидила и пирролидинила, R^3 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или фенил и R^4 представляет собой $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_3CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$ или $-OCH_2-Ph$, которое дает смесь соединений формул XIV и XV:



где значения PG_2 и W определены выше;

R представляет собой ацильную группу, такую, например, как ацетил, этаноил, пропаноил, бензоил или пивалоил;

PG_2 предпочтительно представляет собой TBDMS;

R представляет собой ацетил;

W представляет собой $-CH_2-CN$, $-CH_2COOH$ или $-CH_2COCR_x$, где R_x представляет собой C_{1-4} алкил или бензил.

Вышеуказанное превращение предпочтительно проводят путем ферментативного ацилирования подходящим ферментом липазой, такой, как липаза из *Aspergillus niger* (липаза AP6), липаза из *Candida rugosa* (CCL), липаза из свиной поджелудочной железы (PPL), липаза Amano AK, и липаза Amano PS30, в присутствии соответствующего ацилирующего агента в соответствующем растворителе, таком как C_5 - C_8 -алканы или алкиловые простые эфиры.

Наиболее предпочтительно, когда липазы, используемые для вышеуказанного превращения, представляют собой липазу Amano AK и липазу Amano PS30. Предпочтительным ацилирующим реагентом является винилацетат, а предпочтительными растворителями являются гексан(ы) или гептан(ы).

В вышеуказанном превращении ацилированный продукт предпочтительно выделять из неацилированного продукта подходящими методами, такими как хроматография или кристаллизация, получая ацилированный продукт в диастереомерно и энантиомерно чистой форме.

Диастереомерно чистый означает, что ферментативное ацилирование с последующим отделением ацилированного продукта от неацилированного дает ацилированный диастереомер, представленной выше формулы, имеющий чистоту $>99\%$. Степень чистоты определяют путем хроматографирования продукта через ВЭЖХ колонку, заполненную неподвижной фазой, которая способна разделять энантиомеры, где $>99\%$ вышеупомянутого диастереомера выходит из колонки в виде одного энантиомерно и диастереомерно чистого соединения.

Настоящее изобретение относится к способу получения трепростинила, использующего следующие схемы реакций (схемы 1-3).

Схема 1

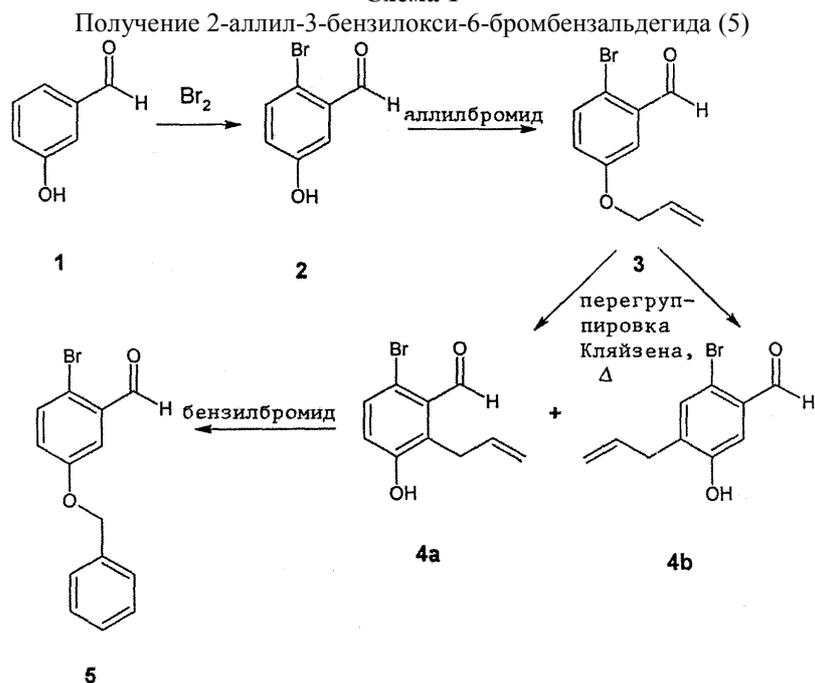


Схема 2

Получение (5)-трет-бутил(1-бут-3-инилгексилокси)диметилсилана (10)

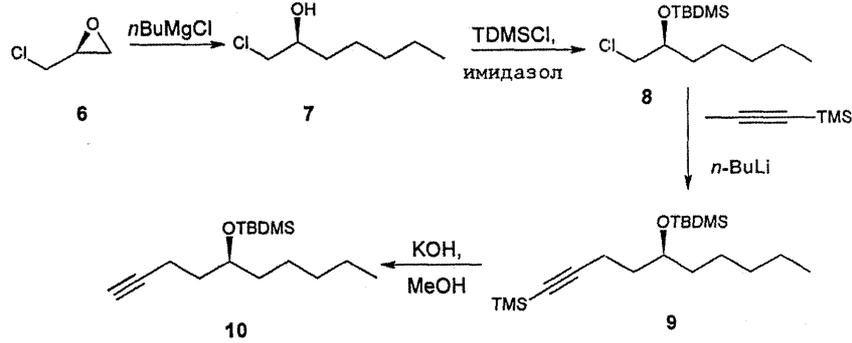
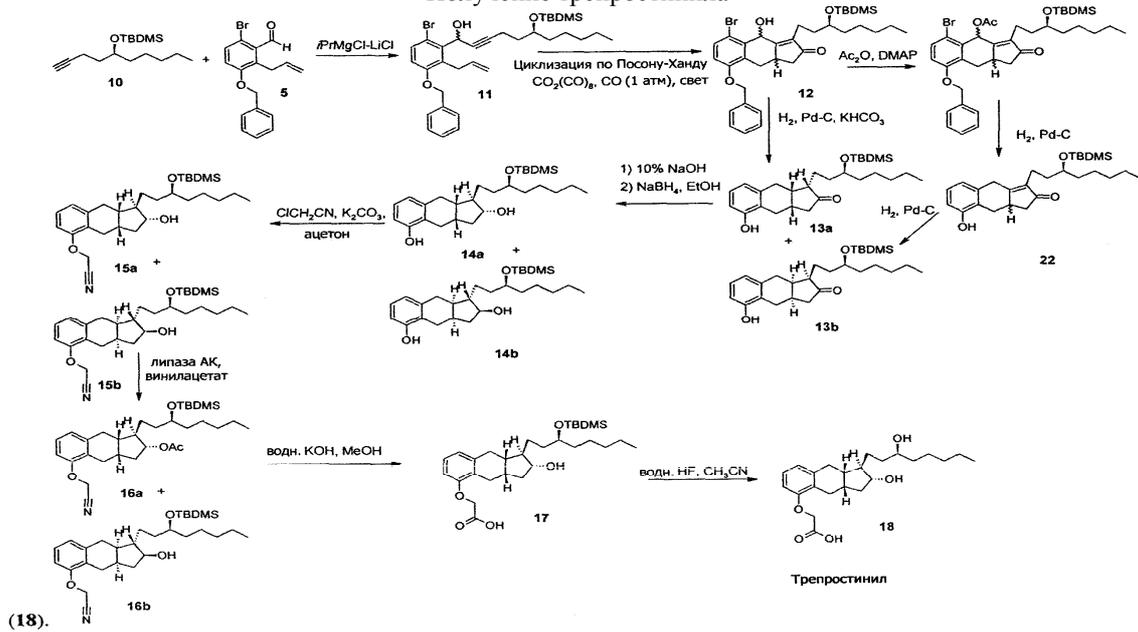
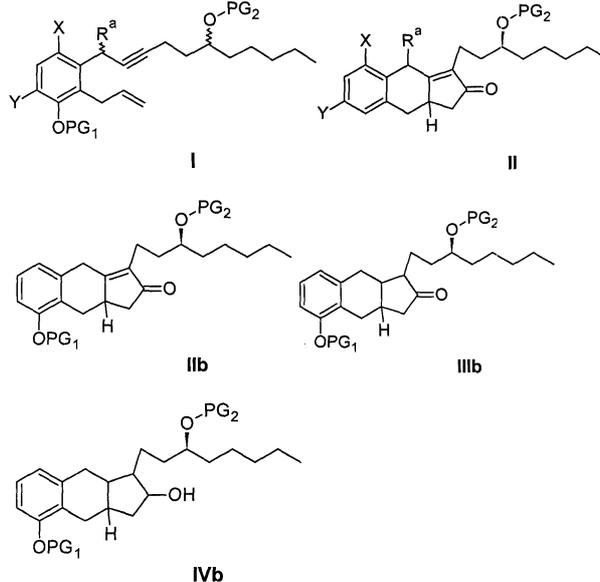


Схема 3

Получение трепростинила



(18). Еще один вариант осуществления изобретения относится к промежуточным соединениям формул I, II, IIIb или IVb:



где X и Y независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H , F , Cl , Br , I и бензила; и PG_1 выбран из группы, состоящей из метила, метоксиметила, бензилоксиметила, метоксиэтоксиметила, бензила, 4-метоксибензила, 2,6-дихлорбензила, 3,4-дихлорбензила; $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}_x$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPG}_2$; и

PG_2 представляет собой THP , $\text{SiR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OR}_x$; а

R_1 , R_2 , и R_3 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из метила, изопропила, трет-бутила и фенила;

R^a представляет собой водород, гидрокси- OR_x , $-COOR_x$, $-OSO_2R_x$, Cl, Br, F, I, $-SR_x$ или $-SO_2R_x$;

R_x представляет собой C_{1-4} алкил или арил;

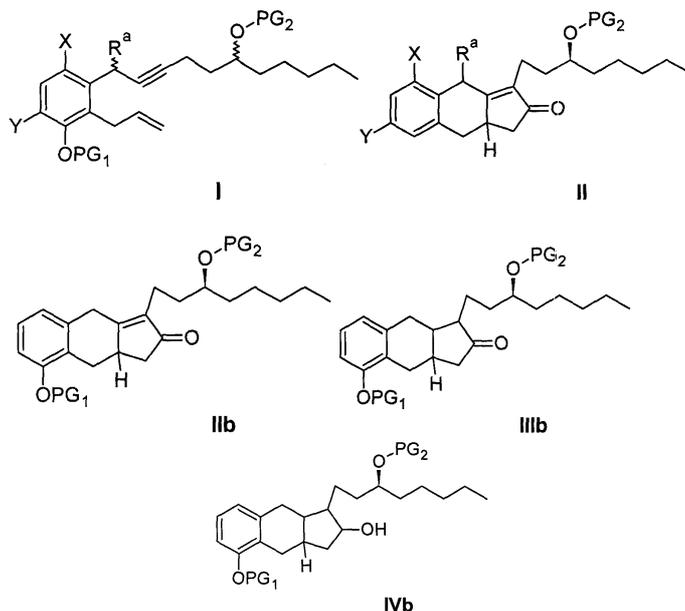
по меньшей мере один из заместителей X или Y не является H.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к соединениям формул I, II, IIb, IIIb или IVb, как описано выше, где X и Y независимо друг от друга выбраны из H, Br или Cl и по меньшей мере один из заместителей X или Y не является H.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к соединениям формул I, II, IIb, IIIb или IVb, как описано выше, где X представляет собой Br или Cl; Y представляет собой H; X предпочтительно представляет собой Br.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к соединениям формул I, II, IIb, IIIb или IVb, как описано выше, где PG_2 представляет собой THP или TBDMS, PG_2 предпочтительно представляет собой TBDMS.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к промежуточным соединениям формул I, II, IIb, IIIb или IVb:



где X и Y независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I и бензила; и PG_1 выбран из группы, состоящей из метила, метоксиметила, бензилоксиметила, метоксиэтоксиметила, бензила, 4-метоксибензила, 2,6-дихлорбензила, 3,4-дихлорбензила; $-CH_2COOH$, $-CH_2COOR_x$ и $-CH_2CH_2OPG_2$; и

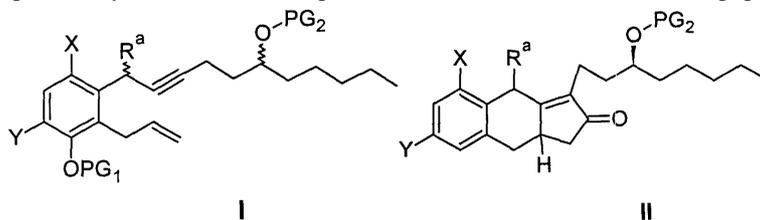
PG_2 представляет собой TBDMS; и

R^a представляет собой водород, гидрокси- OR_x , $-COOR_x$, $-OSO_2R_x$, Cl, Br, F, I, $-SR_x$ или $-SO_2R_x$;

R_x представляет собой C_{1-4} алкил или арил; и

по меньшей мере один из заместителей X или Y не является H.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы I или II:



где X и Y независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I и бензила; и PG_1 выбран из группы, состоящей из метила, метоксиметила, бензилоксиметила, метоксиэтоксиметила, бензила, 4-метоксибензила, 2,6-дихлорбензила, 3,4-дихлорбензила; $-CH_2COOH$, $-CH_2COOR_x$ и $-CH_2CH_2OPG_2$; и

PG_2 представляет собой THP, $SiR_1R_2R_3$ или $-CH_2OR_x$; а

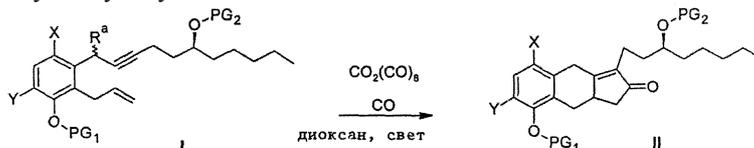
R_1 , R_2 , и R_3 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из метила, изопропила, трет-бутила и фенила;

R^a представляет собой водород, гидрокси- OR_x , $-COOR_x$, $-OSO_2R_x$, Cl, Br, F, I, $-SR_x$ или $-SO_2R_x$;

R_x представляет собой C_{1-4} алкил или арил; и

по меньшей мере один из заместителей X или Y не является H.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к способу получения соединения формулы II, включающему следующую стадию:



где X, Y, R^a, PG₁ и PG₂ определены выше.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к способу, описанному выше, где PG₂ представляет собой TBDMS.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к способу, описанному выше, где R^a представляет собой гидроксильную группу.

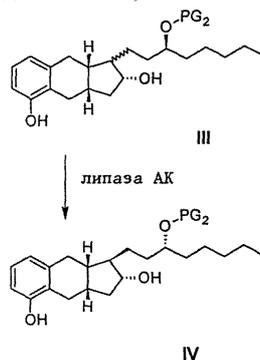
Следующий вариант осуществления изобретения относится к способу, описанному выше, где X представляет собой Br, Y представляет собой водород, PG₁ представляет собой бензил, PG₂ представляет собой TBDMS, а R^a представляет собой гидроксильную группу.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к способу получения соединения формулы IV, включающему следующие стадии:

а) гидрогенизация и восстановление соединения формулы II для получения рацемического соединения формулы III;

б) взаимодействие рацемического соединения формулы III с липазой АК в присутствии растворителя;

с) получение оптически чистого соединения IV;



где PG₂ представляет собой THP или TBDMS;

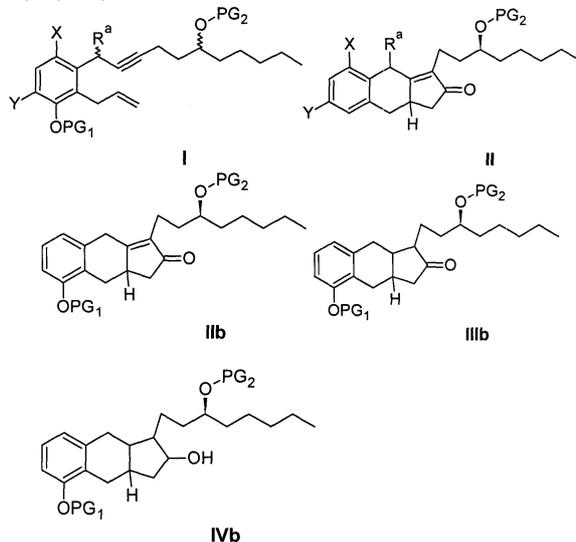
PG₂ предпочтительно представляет собой TBDMS.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к способу, описанному выше, где растворитель выбран из группы, состоящей из виллацетата, гексана(ов), гептана(ов) и хлороформа.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к способу, описанному выше, где гидрогенизацию осуществляют при pH около 8-12, предпочтительно при pH около 9-10.

Объект следующих определений рассматривают как вариант осуществления настоящего изобретения.

1. Соединение формул I, II, IIb, IIIb или IVb



где X и Y независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I и бензила; и PG₁ выбран из группы, состоящей из метила, метоксиметила, бензилоксиметила, метоксиэтоксиметила, бензила, 4-метоксибензила, 2,6-дихлорбензила, 3,4-дихлорбензила, -CH₂COOH, -CH₂COOR_x и -CH₂CH₂OPG₂; и

PG₂ представляет собой TBDMS; и

R^a представляет собой водород, гидрокси-OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x или -SO₂R_x;

R_x представляет собой C₁₋₄алкил или арил; и

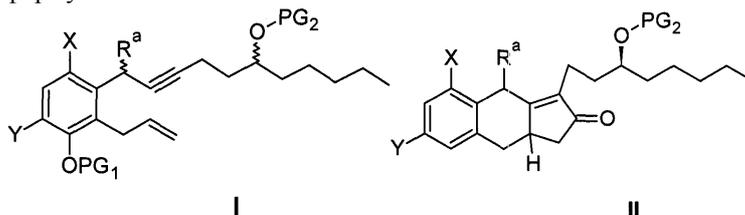
по меньшей мере один из заместителей X или Y не является H.

2. Соединение по п.1, где X и Y независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, Br или Cl, и по меньшей мере один из заместителей X или Y не является H.

3. Соединение по п.2, где X представляет собой Br или Cl и Y представляет собой H.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где X представляет собой Br.

5. Соединение формулы I или II



где X и Y независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I и бензила; и PG₁ выбран из группы, состоящей из метила, метоксиметила, бензилоксиметила, метоксиэтоксиметила, бензила, 4-метоксибензила, 2,6-дихлорбензила, 3,4-дихлорбензила, -CH₂COOH, -CH₂COOR_x и -CH₂CH₂OPG₂; и

PG₂ представляет собой THP, SiR₁R₂R₃ или -CH₂OR_x; и

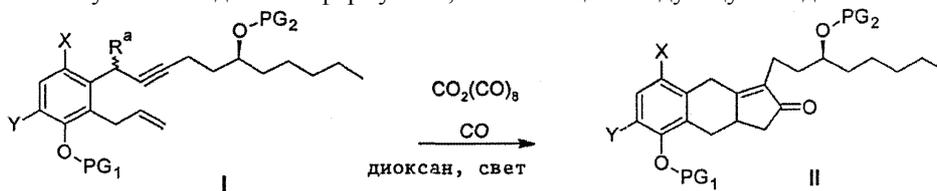
R₁, R₂, и R₃ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из метила, изопропила, третбутила и фенила;

R^a представляет собой водород, гидрокси-OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x или -SO₂R_x;

R_x представляет собой C₁₋₄алкил или арил; и

по меньшей мере один из заместителей X или Y не является H.

6. Способ получения соединения формулы II, включающий следующую стадию:



где X, Y, R^a, PG₁ и PG₂ определены в п.1.

7. Способ по п.6, где PG₂ представляет собой TBDMS.

8. Способ по п.6 или 7, где R^a представляет собой гидроксильную группу.

9. Способ по п.6, где

X представляет собой Br;

Y представляет собой водород; и

PG₁ представляет собой бензил; и

PG₂ представляет собой TBDMS; а

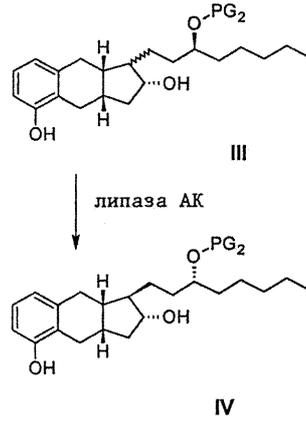
R^a представляет собой гидроксильную группу.

10. Способ получения соединения формулы IV, включающий следующие стадии:

а) гидрогенизация и восстановление соединения формулы II для получения рацемического соединения формулы III;

б) взаимодействие рацемического соединения формулы III с липазой АК в присутствии растворителя;

с) получение оптически чистого соединения IV;

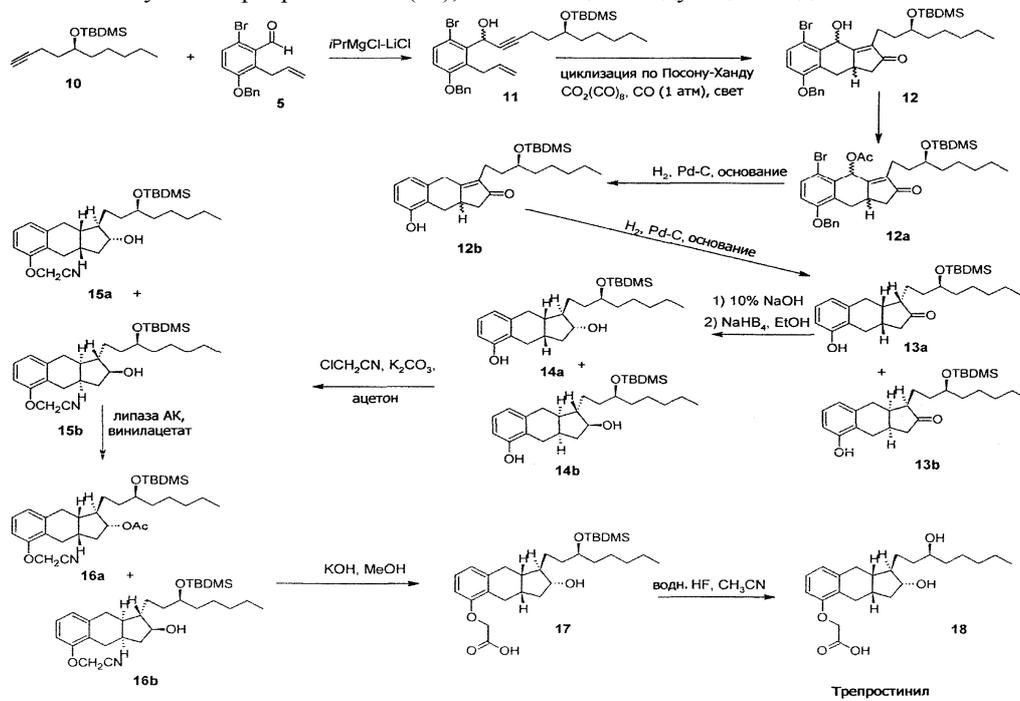


где PG₂ представляет собой THP или TBDMS.

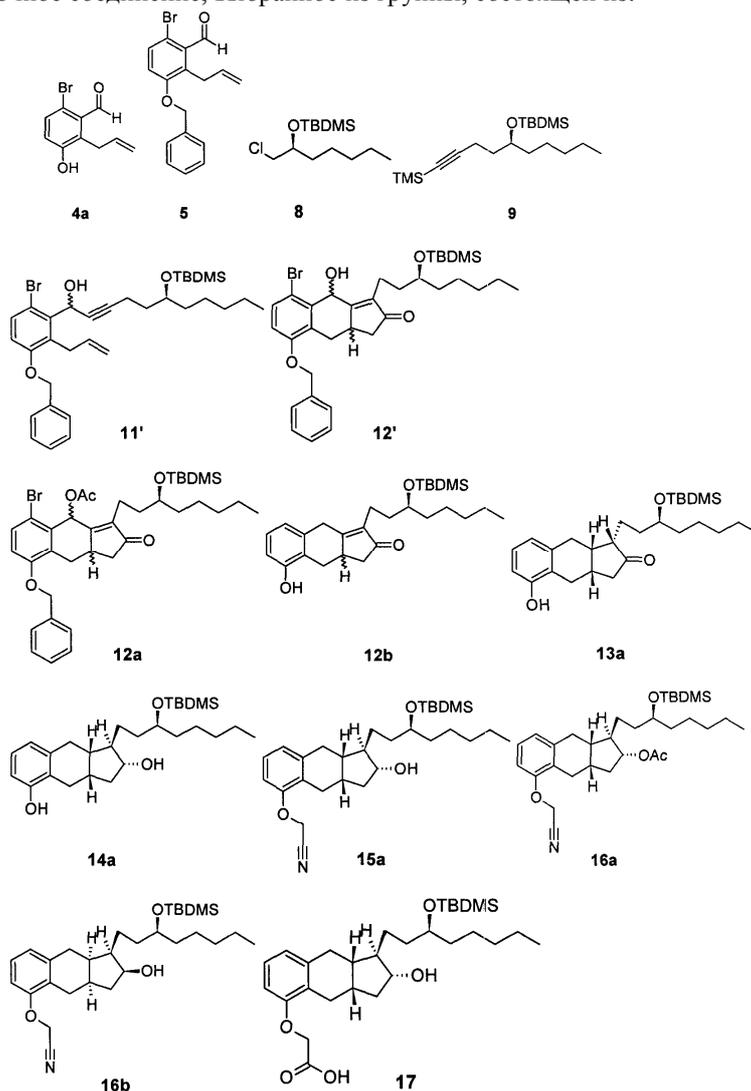
11. Способ по п.10, где растворитель выбран из группы, состоящей из винилацетата, гексана(ов), гептана(ов) и хлороформа.

12. Способ по п.10 или 11, где гидрогенизацию проводят при рН около 8-12, предпочтительно при рН около 9-10.

13. Способ получения трепростинила (18), включающий следующие стадии:



14. Промежуточное соединение, выбранное из группы, состоящей из:

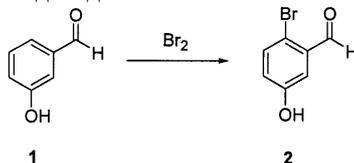


Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется следующими примерами, однако никоим образом не ограничивается ими.

Примеры

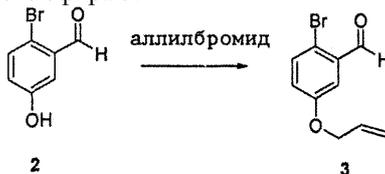
Получение (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-гексагидро-2-гидрокси-1-[(3S)-3-гидроксиоктил]-1H-бенз[f]инден-5-ил]окси]уксусной кислоты (трепростинила, 18).

Пример 1. Получение бромбензальдегида 2.



Соединение 2 получают, как описано в статье *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(3), 1169-1172; 2010 или в *Journal of Organic Chemistry*, 67(26), 9248-9256; 2002.

Пример 2. Получение аллилового эфира 3.

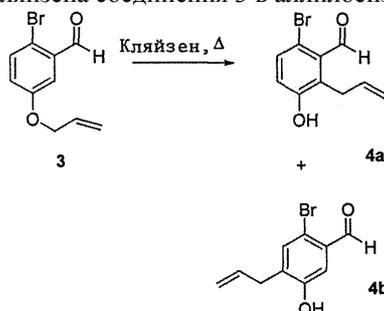


В сухую трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, снабженную холодильником, устройством для измерения температуры и мешалкой, прибавляют 6-бром-мета-гидроксибензальдегид (2, 250 г, 1,23 моль) в диметилформамиде (1250 мл). К полученному раствору прибавляют безводный карбонат калия (538 г, 3,81 моль) при перемешивании. К этой смеси медленно прибавляют аллилбромид и реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока реакция не закончится (контроль тонкослойной хромато-

графией (ТСХ) в системе гексан:дихлорметан:этилацетат, 7:4:0,5). После окончания реакции прибавляют дихлорметан и воду, полученный раствор перемешивают и проводят разделение слоев. Органический слой обрабатывают 10% раствором NaOH и повторно разделяют слои. Полученный органический слой перегоняют при пониженном давлении и получают 6-бром-3-аллилоксибензальдегид в виде коричневатой жидкой массы; выход 290 г (98%), чистота >CO 95% (ВЭЖХ).

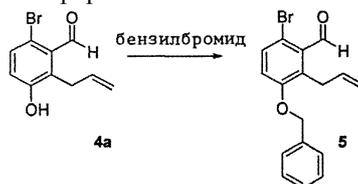
¹H ЯМР (CDCl₃): 4,55-4,65 (с, 2H), 5,15-5,40 (м, 2H), 6,00-6,10 (м, 1H), 7,0-7,10 (дд, 1H), 7,18-7,24 (д, 1H), 7,52-7,56 (д, 1H), 10,1 (с, 1H, CHO).

Пример 3. Перегруппировка Кляйзена соединения 3 в аллилбензальдегиды 4а и 4б (WO 01/76693).



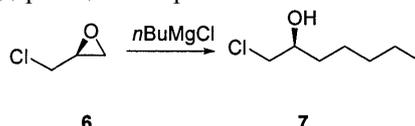
В систему с колбой из стекла объемом 50 л прибавляют аллиловый эфир (3600 г, 2,48 моль) в о-дихлорбензоле (18 л). Полученный раствор медленно нагревают до 155°C на масляной бане и оставляют при этой температуре на 40 ч. Реакционную массу охлаждают и экстрагируют 10% раствором NaOH. Органический о-дихлорбензольный слой возвращают обратно в систему с колбой и операцию нагревания повторяют два раза. Водный слой обрабатывают HCl и экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановый слой частично перегоняют, а в колбу прибавляют гексан. Этот раствор выдерживают в течение 1-2 дней при охлаждении и затем фильтруют, используя воронку Бюхнера, осадок на фильтре промывают охлажденным гексаном, получая 6-бром-3-гидрокси-2-аллилбензальдегид в виде порошка, имеющего цвет от темно-коричневого до черноватого; общий выход 160 г (27%), чистота >93% (ВЭЖХ).

Пример 4. Получение бензилового эфира 5.

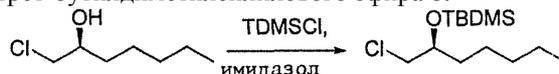


В сухую четырехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, снабженную обратным холодильником, устройством для измерения температуры и мешалкой, прибавляют 6-бром-мета-гидроксибензальдегид 4а (100 г, 0,41 моль) в метаноле. К полученному раствору прибавляют бензилхлорид (175 мл, 1,26 моль). Затем эту смесь медленно нагревают до кипения и перемешивают в течение 3-4 ч, до завершения реакции (контроль ТСХ в системе гексан:дихлорметан:этилацетат, 7:4:0,5). После окончания реакции прибавляют дихлорметан и воду. После экстракции соединения в органический слой и после промывания слоя 10% раствором NaOH, дихлорметан отгоняют при пониженном давлении. К маслообразной массе прибавляют гексан и устанавливают температуру 0-10°C. После перемешивания в течение 203 ч, полученную взвесь фильтруют на воронке Бюхнера, осадок на фильтре промывают гексаном и получают 6-бром-3-бензилокси-2-аллилбензальдегид в виде порошка белого или желтовато-белого цвета; выход 110 г (80%); чистота >99% (ВЭЖХ).

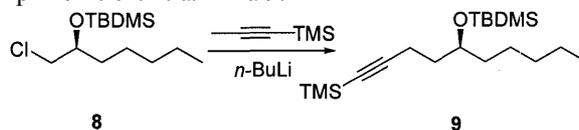
Пример 5. Получение хлорсодержащего спирта 7.



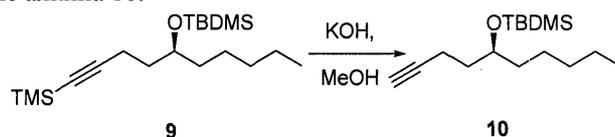
Пример 6. Получение трет-бутилдиметилсилилового эфира 8.



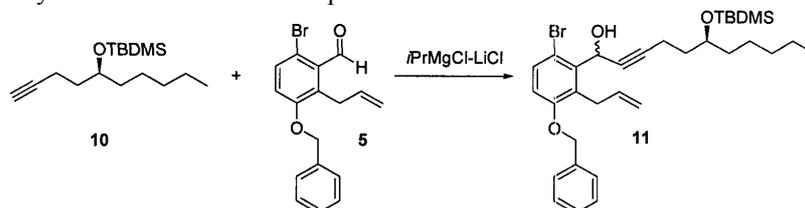
Пример 7. Получение триметилсилилалкина 9.



Пример 8. Получение алкина 10.

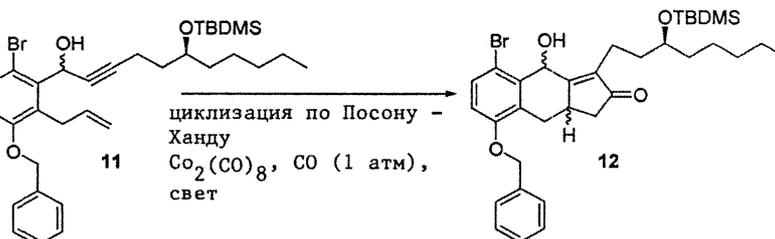


Пример 9. Получение алкинилового спирта 11.



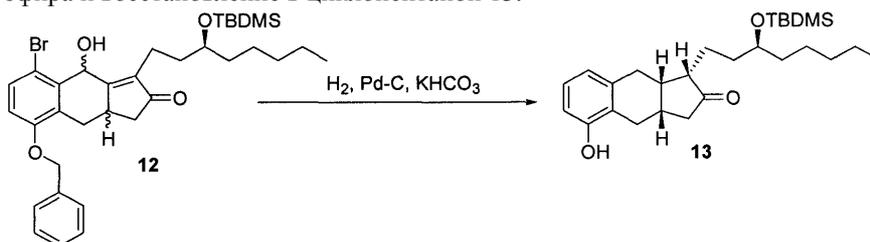
К раствору соединения 10 (20,3 г, 75,6 ммоль) в 90 мл сухого ТГФ в атмосфере азота прибавляют по каплям комплекс изопротилмагнийхлорида с хлоридом лития (1,3 М в ТГФ, 58,1 мл, 75,6 ммоль) через капельную воронку в течение 10 мин. Коричневый раствор перемешивают при комнатной температуре (RT) в течение 15 мин. К этому раствору прибавляют раствор соединения 5 (12,5 г, 37,8 ммоль) в 120 мл сухого ТГФ. Полученный раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. ТСХ-анализ (10% этилацетат: гексан, УФ-детектирование) показал, что исходное вещество израсходовано. Реакционный раствор гасят водным раствором хлорида аммония (200 мл) и разбавляют 500 мл трет-бутилметилового эфира (МТВЕ). Слои разделяют. Водный слой экстрагируют МТВЕ (2×500 мл). Органические слои объединяют и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель фильтруют через фильтр из пористого стекла. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 24,1 г неочищенного продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищают на колонке Agela с силикагелем (330 г), используя автоматическую хроматографическую систему Isco, элюируют 0-10% этилацетат:гексан и извлекают 16 г (71%) соединения 11 в качестве целевого продукта и возвращают 3,7 г (18%) соединения 10 (ЯМР, МС).

Пример 10. Внутримолекулярная нестереоселективная циклизация по Посону-Ханду (РКС) с образованием циклопентенона 12.



В круглодонной колбе объемом 1 л с якорем магнитной мешалки, снабженной обратным холодильником и трехходовым вакуумным краном со шлифом и контролем внешней температуры, растворяют соединение 11 (16,0 г, 26,7 ммоль) в 271 мл диоксана при комнатной температуре. Систему вакуумируют в течение 10 с с последующим заполнением колбы монооксидом углерода. Эту процедуру повторяют еще два раза. Прибавляют карбонил кобальта (3,6 г, 10,5 ммоль), пока система заполнена монооксидом углерода. Систему опять вакуумируют и заполняют монооксидом углерода. Смесь перемешивают, при этом на реакционную колбу направляют источник белого света (лампа 300 Вт), поддерживая температуру реакции 35-40°C. Через 48 ч ТСХ (10% этилацетат:гексан, УФ-детектирование) показала, что исходное вещество израсходовано. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 18,1 г неочищенного продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищают на силикагеле, используя силикагель SiliaFlash G 60, элюируют системой этилацетат:гексан (5-60%) и извлекают 9,2 г (55%) соединения 12 в качестве целевого продукта (ЯМР, МС).

Пример 11. Одновременное восстановительное отщепление остатков брома, гидроксила и бензильного простого эфира и восстановление в циклопентанон 13.



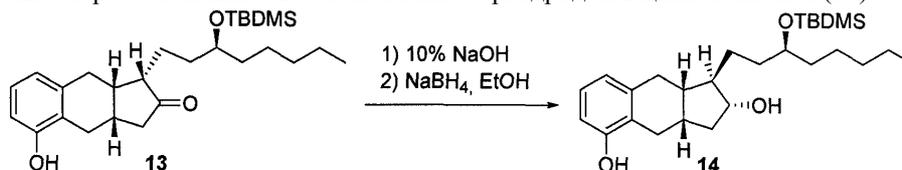
Методика А.

В круглодонной колбе объемом 2 л с магнитной мешалкой растворяют соединение 12 (10,0 г; 15,9 ммоль) в 802 мл метанола при перемешивании в атмосфере азота. Прибавляют бикарбонат калия (4,7 г; 47,8 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере азота. Через раствор барботируют азот в течение 30 мин для дегазации смеси. В это же время прибавляют 10% Pd на угле (4,5 г) т в атмосфере азота. Дегазирование продолжают еще в течение 15 мин. Затем реакцию насыщают газообразным водородом в течение 20 мин, реакцию систему потом помещают в атмосферу водорода, используя 6 шаров (камер), содержащих водород. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. ТСХ-анализ (30% этилацетат:гексан, УФ-детектирование и пятно аммоний-церий (IV) молибдата) показал наличие исходного вещества. Камеры повторно наполняют газообразным водородом и реакцию смесь перемешивают еще один день. После 48 ч (суммарно) ТСХ-анализ показал отсутствие исходного вещества. К реакционной смеси прибавляют бикарбонат калия (3,1 г, 2,0 экв.) и перемешивают в течение 10 мин (pH 10). При пропускании газообразного азота через воронку реакцию смесь фильтруют через фильтровальную бумагу торговой марки Whatman, затем еще раз фильтруют через небольшой слой целита для удаления оставшегося катализатора. Слой затем промывают 150 мл этилацетата. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 14,0 г остатка. К остатку прибавляют 200 мл этилацетата и опять фильтруют через целит. Слой целита промывают 150 мл этилацетата. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 7,1 г неочищенного продукта в виде вязкого масла. Неочищенный продукт растворяют в 10 мл гексана и загружают в Agela колонку с силикагелем (120 г), используя автоматическую хроматографическую систему (фирмы Isco) элюируют 0-30% этилацетат:гексан для извлечения 4,0 г (57%) соединения 13 в качестве целевого продукта (ЯМР, МС).

Методика В.

В трехгорлой круглодонной колбе объемом 3 л с магнитной мешалкой растворяют соединение 12 (21,5 г; 34,2 ммоль) в 1,7 л метанола при перемешивании в атмосфере азота. Прибавляют бикарбонат калия (10,2 г; 102,7 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере азота. Газообразный азот барботируют через реакцию смесь в течение 30 мин для дегазирования. После 30 мин дегазирования прибавляют 10% Pd на угле (9,6 г) в атмосфере азота. Дегазирование продолжают еще 15 мин. В это же время в реакцию смесь барботируют газообразный водород в течение 20 мин. К реакционной колбе присоединяют 6 шаров (камер) и систему перемешивают в атмосфере водорода в течение ночи. ТСХ-анализ (30% этилацетат:гексан, УФ детектирование и пятно аммоний-церий (IV) молибдата) показал, наличие исходного вещества. Камеры повторно наполняют газообразным водородом и реакцию смесь перемешивают еще один день. После 48 часов ТСХ-анализ показал наличие исходного вещества. Камеры повторно наполняют водородом и реакцию смесь перемешивают еще один день. Через 72 ч ТСХ-анализ показал отсутствие исходного вещества. К реакционной смеси прибавляют бикарбонат калия (6,8 г; 67,9 ммоль, 2 экв.) и реакцию смесь перемешивают в течение 10 мин. При пропускании газообразного азота реакцию смесь фильтруют через фильтровальную бумагу Whatman, затем через слой целита для удаления остаточного катализатора. Полученный фильтрат (как есть) используют на следующей стадии.

Пример 12. Стереоселективное восстановление боргидридом в циклопентанол (14).



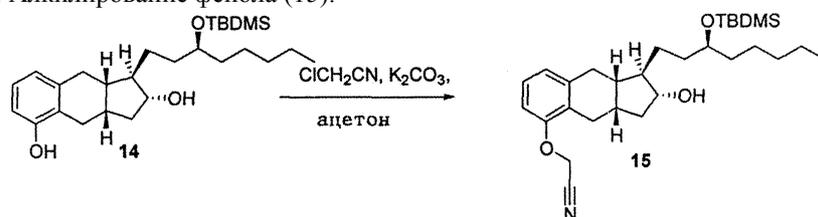
Методика А (используется очищенное соединение из реакции гидрогенизации).

Навеску соединения 13 (3,0 г; 6,7 ммоль) в 260 мл метанола обрабатывают 10% NaOH (1,4 мл) при комнатной температуре и перемешивают в атмосфере азота. Через 90 мин ТСХ (20% этилацетат:гексан, УФ-детектирование и пятно аммоний-церий (IV) молибдата) показывает, что нижнее пятно исчезло. Реакционный раствор охлаждают до -10°C и прибавляют боргидрид натрия (255 мг; 6,7 ммоль). Через 1 ч ТСХ (30% этилацетат:гексан) показывает наличие исходного вещества. Прибавляют еще одну порцию боргидрида натрия (255 мг; 6,7 ммоль). Через 2 ч при -10°C TLC показывает отсутствие исходного вещества. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь подкисляют уксусной кислотой до pH 6. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом (300 мл), промывают 25 мл 5% раствором бикарбоната натрия (1×100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1×100 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют через фильтр из пористого стекла. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 3,0 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяют в 15 мл гексана и загружают в Agela колонку с 40 г силикагеля. Колонку помещают в автоматическую хроматографическую систему (Isco). Неочищенный продукт элюируют системой этилацетат:гексан (от 0 до 15%) в течение 20 мин, 15-20% этилацетат:гексан в течение 5 мин, 20-25% этилацетат:гексан в течение 5 мин, в заключение 25-40% этилацетата и получают 1,7 г (57%) соединения 14 в качестве целевого продукта.

Методика В (используется фильтрат из реакции гидрогенизации).

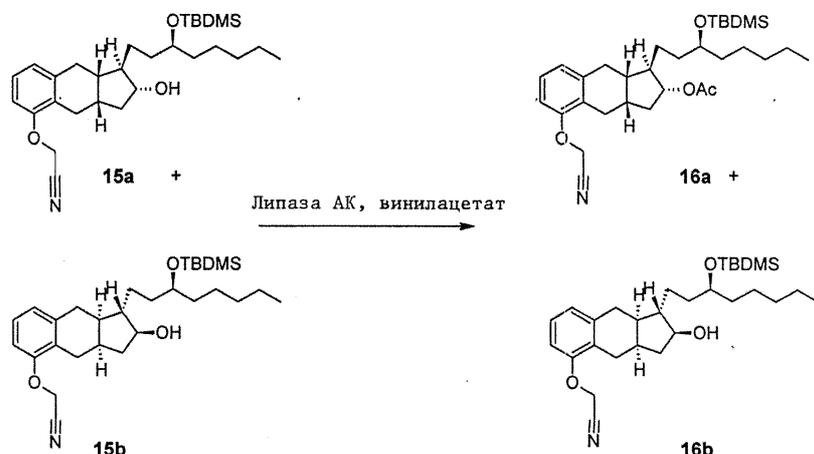
В круглодонной колбе объемом 5 мл (3000 мл, 73,5 ммоль) фильтрата, содержащего соединение 13, обрабатывают 10% раствором NaOH (160 мл) при комнатной температуре и перемешивают в атмосфере азота. Через 2 ч ТСХ (20% этилацетат:гексан, УФ-детектирование и пятно аммоний-церий (IV) молибдата) показывает, что нижний эпимер (пятно) исчез. Реакционный раствор охлаждают до -10°C . Прибавляют одной порцией боргидрид натрия (3,1 г, 84,2 ммоль). Через 1 ч ТСХ (30% этилацетат:гексан, УФ-детектирование и пятно аммоний-церий (IV) молибдата) показывает наличие исходного вещества. Прибавляют еще одну порцию боргидрида натрия (3,1 г, 84,2 ммоль). После 2 ч при -10°C TLC показывает отсутствие исходного вещества. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь подкисляют уксусной кислотой до pH 6. Реакционную смесь разбавляют водой (200 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом (1600 мл), промывают 25 мл 5% раствора бикарбоната натрия (1×500 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1×300 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют через фильтр из пористого стекла. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 38,4 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяют в 65 мл гексана, загружают в колонку с 770 г силикагеля Silica Flash G60 и элюируют 5% этилацетат:гексан (1×1000 мл), 10% этилацетат:гексан (1×1000 мл), 15% этилацетат:гексан (1×1000 мл), 20% этилацетат:гексан (1×1000 мл), 25% этилацетат:гексан (1×1000 мл), 30% этилацетат:гексан (1×1000 мл), 35% этилацетат:гексан (1×1000 мл) и 40% этилацетат:гексан (1×500 мл), получают 16,7 г целевого продукта 14 (выход 44%).

Пример 13. Алкилирование фенола (15).



К раствору соединения 14 (0,5 г; 1,11 ммоль) в ацетоне (45 мл) в атмосфере аргона прибавляют карбонат калия (1,5 г; 11,1 ммоль, 10 экв.) при пропускании потока газа аргона через смесь в течение 5 мин. Прибавляют хлорацетонитрил (1,4 мл; 22,3 ммоль, 20 экв.) и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. ТСХ (25% этилацетат:гексан) показывает, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 1,8 г неочищенного продукта в виде масла. Масло выдерживают при 0°C в течение ночи. Неочищенный продукт растворяют в 10 мл смеси этилацетата (20%) и гексана и пропускают через силикагель Siliaflash, элюируя смесь этилацетата (20%) и гексана (2×100 мл). Растворитель упаривают в вакууме, получая 0,48 г масла. Затем слой силикагеля промывают смесью этилацетата (50%) и гексана (3×100 мл). ТСХ указывает на наличие целевого продукта в обеих фракциях. Фракции объединяют и очищают. Неочищенный продукт растворяют в 8 мл гексана и загружают в Agela колонку с силикагелем (12 г). Неочищенный продукт элюируют смесью этилацетата (0-30%) и гексана в течение 20 мин и извлекают 0,35 г (65%) соединения 15а в качестве целевого продукта.

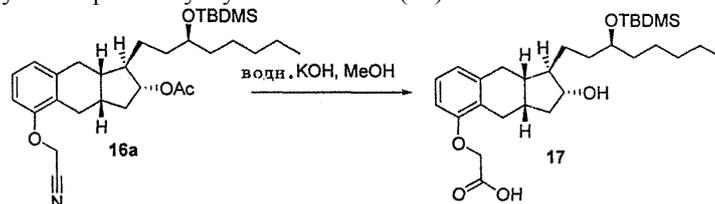
Пример 14. Ферментативное расщепление липазой АК для получения диастереомерно чистого ацетата (16а).



Навеску соединения 15 (18,6 г; 38,2 ммоль) растворяют в 400 мл сухого гексана при комнатной температуре. Прибавляют в одной порции винилацетат (50 мл) и липазу АК "AMANO" (36 г). Смесь перемешивают в течение 48 ч в атмосфере азота. ТСХ (20% этилацетат:гексан) указывает на наличие обоих пятен равной интенсивности при УФ-детектировании. Это подтверждается $^1\text{H-NMR}$. Реакционную смесь

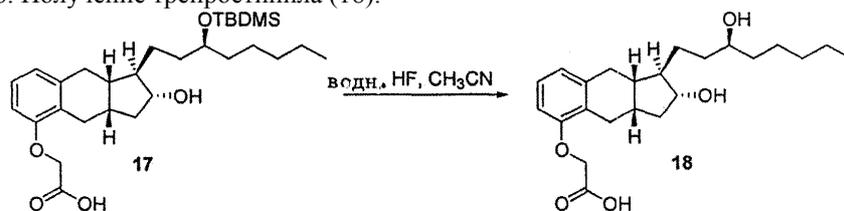
фильтруют через фильтр из пористого стекла и промывают 250 мл смеси гексан:этилацетат (1:1). Фильтрат концентрируют в вакууме и извлекают 21 г масла. Неочищенный продукт растворяют в 50 мл гексана и загружают на Agela колонку с силикагелем (330 г). Колонку помещают в автоматическую хроматографическую систему (Isco). Неочищенный продукт элюируют системой 10-20 этилацетат:гексан в течение 20 мин и извлекают 8,7 г (43%) нужного изомера 16a, а также 8,6 г (43%) расщепленного спирта 16b.

Пример 15. Получение феноксисукусной кислоты (17).



Навеску соединения 16a (15,8 г; 29,9 ммоль) растворяют в 748 мл MeOH. Прибавляют порциями 35% водный раствор KOH (262 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревают до кипения. Через 1 ч ТСХ (30% этилацетат:гексан) указывает на отсутствие исходного вещества. Через 4 ч ТСХ (100% этилацетат) показывает наличие пятна, активного в жестком УФ, расположенного выше первоначального пятна. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем помещают в ледяную баню. Прибавляют 2 М раствор HCl (600 мл) до кислотности pH 5. Реакционную смесь разбавляют 1,6 л этилацетата и промывают насыщенным раствором NaCl (1,6 л). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель фильтруют через фильтр из пористого стекла. Фильтрат концентрируют в вакууме и извлекают 15,1 г соединения 17 в виде вязкого масла, которое используют на следующей стадии.

Пример 16. Получение трепростинила (18).



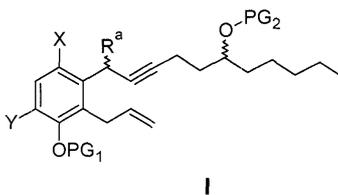
Трепростинил

Навеску соединения 17 (15,1 г; 29,9 ммоль) растворяют в 300 мл ацетонитрила. Раствор охлаждают до 0°C. Осторожно порциями прибавляют 73 мл 48% HF. Через 5 мин ТСХ (100% этилацетат) показал, что исходного вещества не осталось. Реакционную смесь выдерживают при -20°C в течение ночи. Реакционную смесь отогревают до комнатной температуры и при энергичном перемешивании разбавляют дистиллированной водой (1,5 л). Образуется осадок и перемешивание продолжают в течение 5 мин. Твердому веществу дают возможность выпасть в осадок и отфильтровывают на воронке Бюхнера. Твердое вещество промывают дистиллированной водой (250 мл) и сушат в вакууме в течение 30 мин. Твердое вещество помещают в высокий вакуум на 5 ч при комнатной температуре. Извлекают 17,6 г твердого вещества. Вещество перемешивают в 300 мл гексана в течение 5 ч. Твердое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера и сушат в вакууме в течение 15 мин. Наконец вещество помещают в лиофилизатор на 48 часов для удаления следов растворителей. Получают 10,5 г (91%) трепростинила (18) в качестве целевого продукта

Специалистам в данной области техники понятно, что могут быть сделаны различные модификации и варианты этого способа и способов получения интермедиатов по настоящему изобретению. Следовательно, подразумевается, что настоящее изобретение охватывает такие модификации и варианты при условии, что они находятся в пределах, охватываемых объемом пунктов прилагаемой формулы изобретения и их эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

где X представляет собой Br и Y представляет собой H; и

PG₁ выбран из группы, состоящей из метила, метоксиметила, бензилоксиметила, метоксиэтоксиметила, бензила, 4-метоксибензила, 2,6-дихлорбензила, 3,4-дихлорбензила; -CH₂COOH, -CH₂COOR_x и -CH₂CH₂OPG₂; и

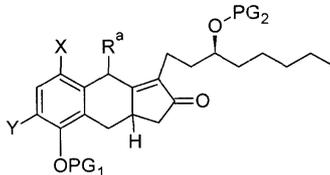
PG₂ представляет собой TBDMS, THP, SiR₁R₂R₃ или -CH₂OR_x; и

R₁, R₂ и R₃ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из метила, изопропила, трет-бутила и фенила;

R^a представляет собой водород, гидрокси-OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x или -SO₂R_x;

R_x представляет собой C₁₋₄алкил или арил.

2. Соединение формулы II



II

где X представляет собой Br и Y представляет собой H; и

PG₁ выбран из группы, состоящей из метила, метоксиметила, бензилоксиметила, метоксиэтоксиметила, бензила, 4-метоксибензила, 2,6-дихлорбензила, 3,4-дихлорбензила; -CH₂COOH, -CH₂COOR_x и -CH₂CH₂OPG₂; и

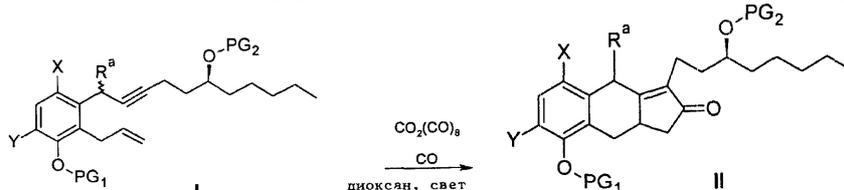
PG₂ представляет собой TBDMS, THP, SiR₁R₂R₃ или -CH₂OR_x; и

R₁, R₂ и R₃ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из метила, изопропила, трет-бутила и фенила; и

R^a представляет собой водород, гидрокси-OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x или -SO₂R_x;

R_x представляет собой C₁₋₄алкил или арил.

3. Способ получения соединения формулы (II) по п.1 или 2, включающий следующую стадию:



где X, Y, R^a, PG₁ и PG₂ определены в п.1.

4. Способ по п.3, где PG₂ представляет собой TBDMS.

5. Способ по п.3 или 4, где R^a представляет собой гидроксильную группу.

6. Способ по п.3, где

X представляет собой Br; и

Y представляет собой водород; и

PG₁ представляет собой бензил; и

PG₂ представляет собой TBDMS; и

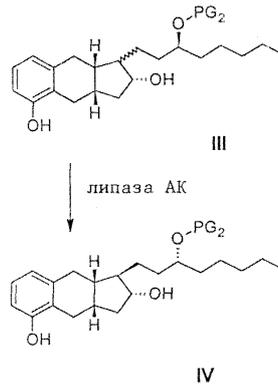
R^a представляет собой гидроксильную группу.

7. Способ получения соединения формулы IV, включающий следующие стадии:

a) гидрогенизация и восстановление соединения формулы II для получения рацемического соединения формулы III;

b) взаимодействие рацемического соединения формулы III с липазой АК в присутствии растворителя; и

c) получение оптически чистого соединения IV

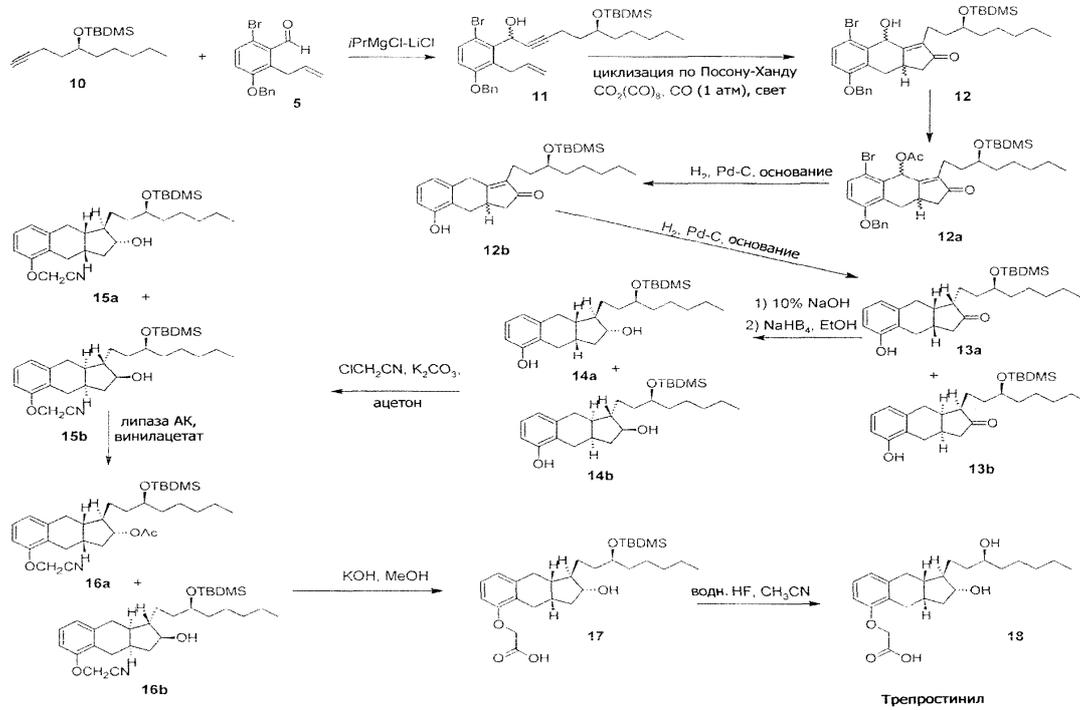


где PG₂ представляет собой TBDMS.

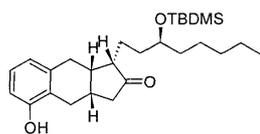
8. Способ по п. 7, где растворитель выбран из группы, состоящей из винилацетата, гексана(ов), гептана(ов) и хлороформа.

9. Способ по п. 7 или 8, где гидрогенизацию проводят при pH около 8-12, предпочтительно при pH около 9-10.

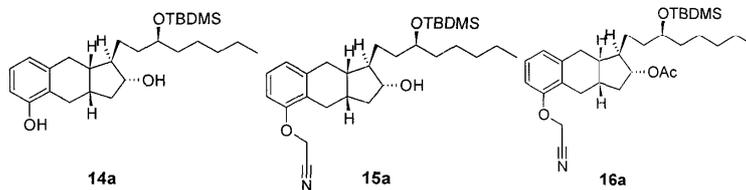
10. Способ получения трепростинила (18), включающий следующие стадии:



11. Промежуточное соединение, выбранное из группы, состоящей из



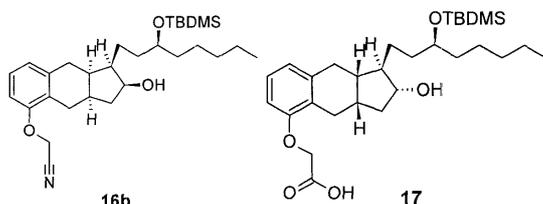
13a



14a

15a

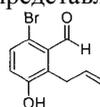
16a



16b

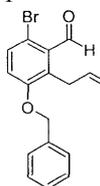
17

12. Промежуточное соединение, которое представляет собой



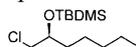
4a

13. Промежуточное соединение, которое представляет собой



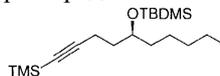
5

14. Промежуточное соединение, которое представляет собой



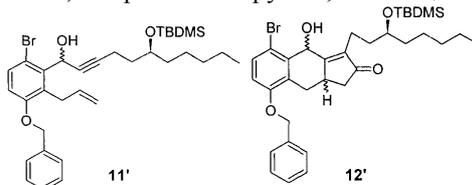
8

15. Промежуточное соединение, которое представляет собой



9

16. Промежуточное соединение, выбранное из группы, состоящей из



11'

12'

