



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.27

(21) Номер заявки
201591093

(22) Дата подачи заявки
2013.12.06

(51) Int. Cl. C07C 205/57 (2006.01)
C07D 301/32 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07C 51/347 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АНАЛОГА ПРОСТАЦИКЛИНА

(31) 61/734,672; 61/777,882

(32) 2012.12.07; 2013.03.12

(33) US

(43) 2015.09.30

(86) PCT/US2013/073474

(87) WO 2014/089385 2014.06.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАЙМАН КЕМИКАЛ КОМПАНИ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Херинг Кирк Уилльям, Шамбурнье
Жилье, Эндрес Грегори Уилльям,
Федий Виктор, Крелл Томас Джеймс,
П, Махмуд Хуссейн Махмуд (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

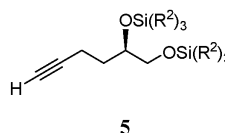
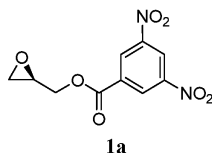
(56) US-A-5278070
TROST Barry M. et al. Asymmetric total
synthesis of soraphen a: a flexible alkyne strategy.
Angew. Int. Ed. 2009, 48, 5478-5481, схемы 1, 2,
соединение 5

BARRY&EMSP14; M. TROST ET AL.:
"Asymmetric Total Synthesis of Soraphen 
A: A Flexible Alkyne Strategy", ANGEWANDTE
CHEMIE INTERNATIONALE EDITION, vol. 48, no.
30, 13 July 2009 (2009-07-13), pages 5478-5481,
XP055104389, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/
anie.200901907 compound 5

CHRISTA C. CHROVIAN ET AL.:
"Total Synthesis of Aigialomycin D: Surprising
Chemoselectivity Dependence on Alkyne Structure
in Nickel-Catalyzed Cyclizations", ORGANIC
LETTERS, vol. 10, no. 5, 1 March 2008 (2008-03-01),
pages 811-814, XP055104387, ISSN: 1523-7060,
DOI: 10.1021/ol702961v Scheme 2

MORIARTY R.M. ET AL.: "The
intramolecular asymmetric Pauso-Khand Cyclization
as a novel and general stereoselective route
to benzindene prostacyclins: Synthesis of
UT-15 (Treprostinil)", THE JOURNAL OF
ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL
SOCIETY [NOT]ETC., US, [Online] vol. 69,
1 January 2004 (2004-01-01), pages 1890-1902,
XP002545099, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/
J00347720 Retrieved from the Internet: URL:10.1021/
jo0347720> [retrieved on 2004-02-19] cited in the
application the whole document

(57) Изобретение предлагает соединение формулы 1a и способ его очистки. Также изобретение предлагает способ получения соединения формулы 5, где каждый R² независимо выбирают из C₁₋₆ алкила или фенила. Способы данного изобретения включают стадии, которые позволяют получать улучшенные выходы и меньше побочных продуктов, чем в традиционных способах. В способах данного изобретения применяются реагенты (например, реагенты-окислители), которые менее токсичны, чем те, которые используются в традиционных способах (например, оксалил хлорид). Способами настоящего изобретения получают соединения с улучшенными показателями э.и. и химической чистоты; таким образом устраняется необходимость использования дополнительных хроматографических стадий. А также способы данного изобретения пригодны для масштабирования процессов получения коммерческих количеств конечного продукта.



Перекрестная ссылка на родственную заявку

По данной заявке РСТ испрашивается приоритет предварительных заявок США за номерами 61/734672, зарегистрированной 7 декабря 2012 г., и 61/777882, зарегистрированной 12 марта 2013 г. Настоящим оба эти документа включены во всей своей полноте посредством ссылки.

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к способам и промежуточным соединениям для получения аналога простаглицина, которые полезны в лечении гипертензии и других заболеваний.

Предпосылки изобретения

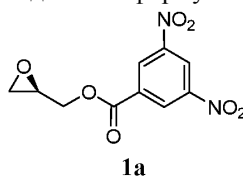
Производные и аналоги простаглицина являются полезными фармацевтическими соединениями, обладающими такой активностью, как подавление агрегации тромбоцитов, снижение желудочной секреции, ингибирование повреждения, вазодилатация и бронходилатация.

Трепростинил является синтетическим производным простаглицина, которое в настоящее время продается под торговым названием Remodulin® (Ремодулин) в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) благодаря его способности подавлять легочную артериальную гипертензию. Трепростинил впервые описан в патент США № 4306075.

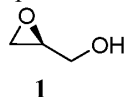
Производные простаглицина традиционно синтезируют с использованием различных способов, описанных в публикации J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374, патентах США №№ 4306075; 6441245; 6528688; 6700025; 6765117; 6809223 и публикациях патентных заявок США №№ 2009/0163738, 2011/0319641 A1, а также в публикации канадской патентной заявки № 2710726 A1. Содержание этих документов включено во всей своей полноте в данную заявку посредством ссылки. В этих публикациях также раскрыты способы и промежуточные соединения, применимые в получении трепростинила. Однако способы, описанные в этих источниках, имеют один или несколько недостатков, включая токсичные реагенты-окислители, сниженные выходы, повышенные уровни примесей, плохую способность к масштабированию, многократные стадии хроматографической очистки промежуточных и конечных продуктов. Таким образом, по-прежнему существует потребность в безопасном, масштабируемом, эффективном и экономичном способе получения трепростинила.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает соединение формулы 1a

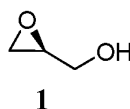


В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ очистки соединения формулы 1

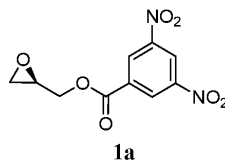


включающий:

i) проведение реакции соединения формулы 1



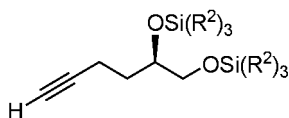
с 3,5-динитробензоилхлоридом с получением соединения формулы 1a, который нерастворим в дихлорметане



ii) выделение соединения формулы 1a и последующее кипячение соединения формулы 1a с обратным холодильником в растворителе, представляющем собой спирт, для получения соединения формулы 1, химическая чистота которого составляет примерно 98% или выше, и энантиомерным избытком (э.и.) примерно 98% или выше; где способ не требует применения какой-либо колоночной хроматографии.

В некоторых вариантах осуществления спирт представляет собой метанол.

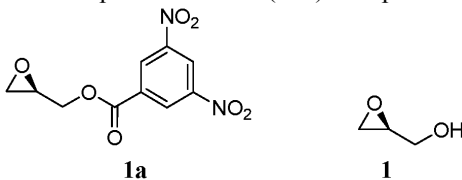
В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения формулы 5



5

где каждый из R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, включающий:

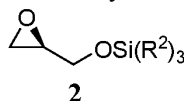
i) кипячение с обратным холодильником соединения формулы 1a в присутствии метанола для получения соединения формулы 1, энантиомерный избыток (э.и.) которого выше чем примерно 98%



1a

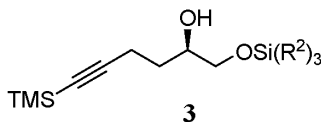
1

ii) проведение реакции соединения формулы 1 с $SiCl(R^2)_3$, где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, в щелочных условиях для получения соединения формулы 2



2

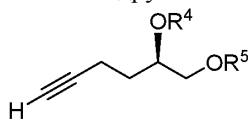
iii) проведение реакции соединения формулы 2 с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения формулы 3



3

где TMS означает триметилсилил;

iv) снятие защиты с соединения формулы 3 в щелочных условиях для получения соединения формулы 4, где один из R^4 и R^5 представляет собой H и другой из R^4 и R^5 представляет собой $-Si(R^2)_3$



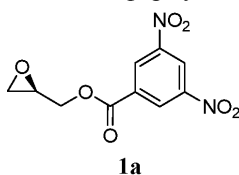
4

и

v) проведение реакции соединения формулы 4 с $SiCl(R^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения формулы 5; причем химическая чистота соединения формулы 5 составляет примерно 98% или выше, и энантиомерный избыток (э.и.) примерно 98% или выше.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает соединение формулы 1a



1a

Настоящее изобретение также предлагает способ очистки соединения формулы 1a и способ получения соединения формулы 5.

I. Определения.

В данном контексте были использованы следующие определения, если не оговорено иначе.

В целях данного изобретения химические элементы указаны в соответствии с Периодической системой элементов, названиями по CAS, учебником химии и физики, 75-е изд. (Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.). Кроме того, основные принципы органической химии описаны в публикации "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включены в данный документ посредством ссылки.

Выражение "стабильное или химически возможное" в используемом здесь значении относится к соединениям, которые, по существу, не изменяются, когда их подвергают воздействию условий, предусматривающих их получение, обнаружение и, предпочтительно, их выделение, очистку и их использование для одной или большего числа целей, раскрываемых в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение или химически возможное соединение представляет собой соеди-

нение, которое, по существу, не изменяется при хранении его при температуре 40°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически активных условий, в течение, по меньшей мере, недели.

В используемом здесь значении "химическая чистота" относится к степени, в которой соединение, т.е. желаемый продукт или промежуточное соединение, не разбавлен или не смешан с посторонним материалом, таким как химические побочные продукты.

Если не оговорено иначе, то структуры, описанные в настоящем документе также предназначены включать все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геомеические (или конформационные) формы данной структуры; например, R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z)- и (E)-изомеры относительно двойной связи и конформационные (Z)- и (E)-изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений по данному изобретению охвачены объемом данного изобретения. Если не оговорено иначе, то все таутомерные формы соединений по данному изобретению охвачены объемом данного изобретения. Кроме того, если не оговорено иначе, то структуры, описанные в настоящем описании, также предназначены включать соединения, которые отличаются только присутствием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, за исключением замены водорода на дейтерий или тритий, или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, также не выходят за рамки объема данного изобретения. Такие соединения используют, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в количественных определениях биологической активности или в качестве лечебных средств.

Химическое строение и номенклатура произведены на основе ChemDraw, версия 11.0.1, Кембридж, Массачусетс.

Следует отметить, что использование определений "первый", "второй", "третий" и подобных им применяется с целью различить отдельные элементы (например, растворители, стадии реакции, способы, реагенты и т.п.) и могут относиться или не относиться к соответствующему порядку или соответствующей хронологии описания данных элементов.

II. Широкоиспользуемые сокращения.

Использованы следующие сокращения:

PG - защитная группа,

LG - уходящая группа,

DCM (ДХМ) - дихлорметан,

Ac - ацетил,

THF (ТГФ) - тетрагидрофуран,

TMS - триметилсилил,

TBS - трет-бутилдиметилсилил,

TIPS - триизопропилсилил,

TBDPS - трет-бутилдифенилсилил,

TOM - триизопропилсилилоксиметил,

DMP - периодинан Десса-Мартина,

IBX - 2-иодоксибензойная кислота,

DMF - диметилформамид,

MTBE - метил-трет-бутиловый эфир,

TBAF - тетра-н-бутиламмония фторид,

d.e. - диастереомерный избыток,

e.e. - энантиомерный избыток,

EtOAc - этилацетат,

DMSO - диметилсульфоксид,

MeCN - ацетонитрил,

TCA - трихлоруксусная кислота,

ATP - аденозинтрифосфат,

EtOH - этанол,

Ph - фенил,

Me - метил,

Et - этил,

Bu - бутил,

iPr - изопропил,

tBu - третбутил,

DEAD - диэтилазодикарбоксилат,

HEPES - 4-(2-гидроксипропан-1-ил)-1-пиперазинэтансульфокислота,

DTT - дитиотреитол,

MOPS - 4-морфолинпропансульфокислота,

ЯМР - ядерный магнитный резонанс,

ВЭЖХ (HPLC) - высокоэффективная жидкостная хроматография,

ЖХМС (LCMS) - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,

ТСХ - тонкослойная хроматография,

Rt - время удерживания,

НОВt - гидроксibenзотриазол,

Ms - мезил,

Ts - тозил,

Tf - трифлил,

Bs - безил,

Ns - нозил,

Cbz - карбоксибезил,

Moz - п-метоксибензилкарбонил,

Boc - трет-бутилоксикарбонил,

Fmoc - 9-фторенилметилоксикарбонил,

Bz - бензоил,

Bn - бензил,

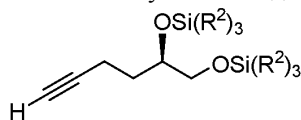
PMB - п-метоксибензил,

DMPM - 3,4-диметоксибензил,

PMP - п-метоксифенил.

III. Способы синтеза.

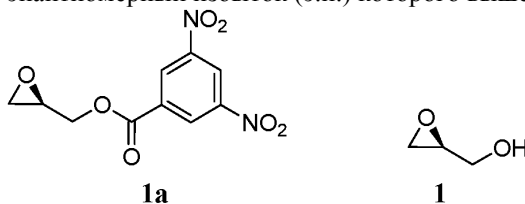
Настоящее изобретение предлагает способ получения соединения формулы 5



5

где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, включающий:

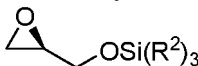
i) кипячение с обратным холодильником соединения формулы 1a в присутствии метанола для получения соединения формулы 1, энантиомерный избыток (э.и.) которого выше чем примерно 98%



1a

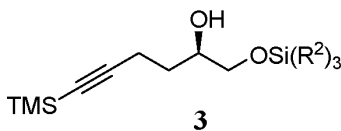
1

ii) проведение реакции соединения формулы 1 с $SiCl(R^2)_3$, где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, в щелочных условиях для получения соединения формулы 2



2

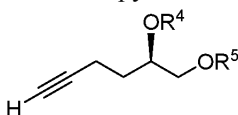
iii) проведение реакции соединения формулы 2 с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения формулы 3



3

где TMS означает триметилсилил;

iv) снятие защиты с соединения формулы 3 в щелочных условиях для получения соединения формулы 4, где один из R^4 и R^5 представляет собой H и другой из R^4 и R^5 представляет собой $-Si(R^2)_3$



4

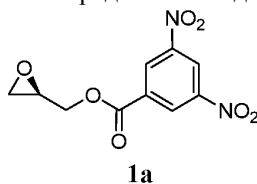
и

v) проведение реакции соединения Формулы 4 с $SiCl(R^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения формулы 5; причем химическая чистота соединения формулы 5 составляет примерно 98% или выше и энантиомерный избыток (э.и.) примерно 98% или выше.

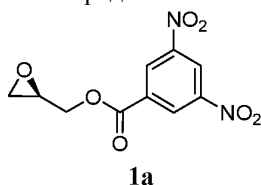
В вариантах осуществления химическая чистота соединения формулы 5 составляет примерно 95% или выше (например, от примерно 97 до примерно 99,9% или примерно 99% или выше), а его э.и. со-

ставляет примерно 98% или выше (например, примерно 99% или выше). В некоторых вариантах осуществления э.и. соединения формулы 5 составляет примерно ~100%, примерно 98% или выше, примерно 99% или выше или выше чем 99%.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает соединение формулы 1a

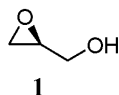


В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ очистки соединения формулы 1a



включающий:

i) проведение реакции соединения формулы 1

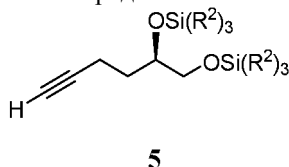


с 3,5-динитробензоилхлоридом с получением соединения формулы 1a, который нерастворим в дихлорметане или смеси дихлорметана;

ii) выделение соединения формулы 1a и кипячения соединения формулы 1a с обратным холодильником в растворителе, представляющем собой спирт, для получения соединения формулы 1, химическая чистота которого составляет примерно 98% или выше, и энантиомерным избытком (э.и.) примерно 98% или выше; где способ не требует применения какой-либо колоночной хроматографии.

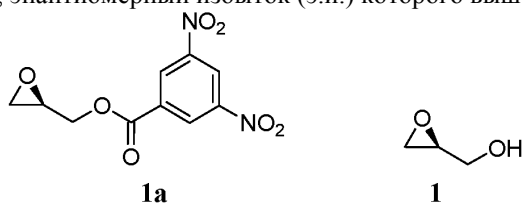
В некоторых вариантах осуществления спирт представляет собой метанол.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения формулы 5

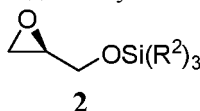


где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, включающий:

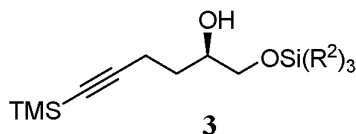
i) кипячение с обратным холодильником соединения формулы 1a в присутствии метанола для получения соединения формулы 1, энантиомерный избыток (э.и.) которого выше чем примерно 98%



ii) проведение реакции соединения формулы 1 с $SiCl(R^2)_3$, где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, в щелочных условиях для получения соединения формулы 2

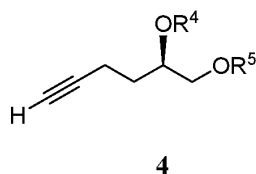


iii) проведение реакции соединения формулы 2 с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения формулы 3



где TMS означает триметилсилил;

iv) снятие защиты с соединения формулы 3 в щелочных условиях для получения соединения формулы 4, где один из R^4 и R^5 представляет собой H и другой из R^4 и R^5 представляет собой $-Si(R^2)_3$



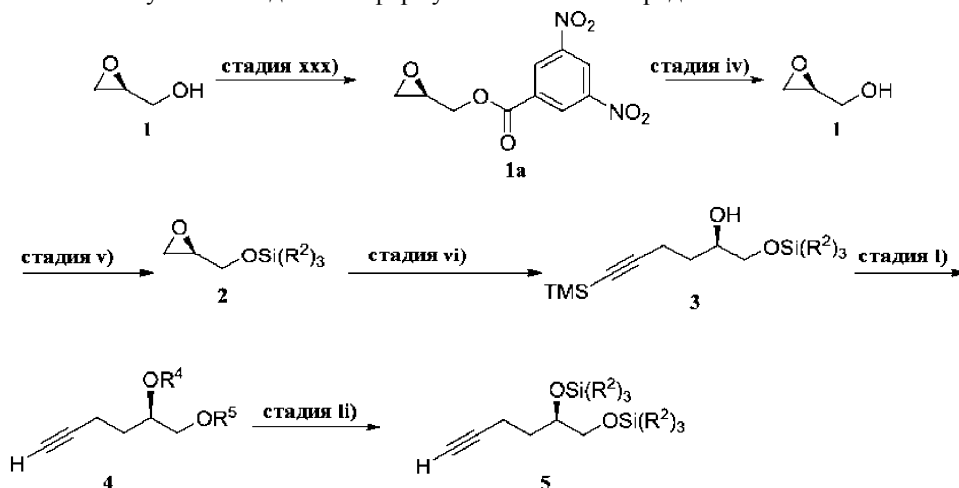
и

v) проведение реакции соединения формулы 4 с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения формулы 5;

причем химическая чистота соединения формулы 5 составляет примерно 98% или выше и энантиомерный избыток (э.и.) примерно 98% или выше.

IV. Общая схема синтеза.

Общие схемы получения соединения формулы 5 и их солей представлены ниже.



В общих схемах, приведенных выше, R^1 , R^2 и R^3 такие, как приведены выше.

Некоторые способы настоящего изобретения включают одно или несколько из следующих реакционных условий:

Стадия xxx):

1) 3,5-динитробензоилхлорид, DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , от 0°C до комнатной температуры (к.т.);

2) перекристаллизация.

Стадия iv): MeOH , кипячение с обратным холодильником.

Стадия v): TBSCl, имидазол, DMF, 0°C .

Стадия vi): 1-триметилсилил-1-пропин, втор-BuLi, CuI, MTBE, -78°C .

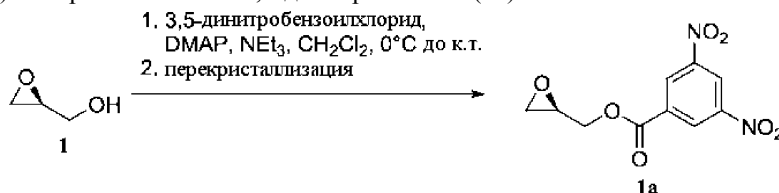
Стадия I): KOH, EtOH.

Стадия II): TBSCl, имидазол, DMF, 0°C .

VII. Примеры.

Следующие примеры не предназначены ограничивать рамки объема данного изобретения.

Пример 1. (R)-оксиран-2-илметил 3,5-динитробензоат (1a).



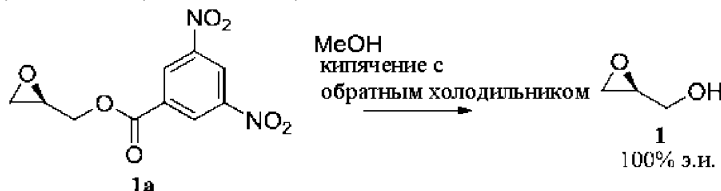
Триэтиламин (8,52 г, 84,2 ммоль, 1,25 экв.) и 4-диметиламинопиридин (100 мг, 0,818 ммоль, 0,01 экв.) добавляли к раствору (S)-(-)-глицидола 1 (5,00 г, 67,5 ммоль, 1,0 экв., 99,5% э.и.) в безводном метилхлориде (100 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Реакционную смесь затем нагревали до 30°C и по каплям за 20 мин добавляли 3,5-динитробензоилхлорид (16,3 г, 70,9 ммоль, 1,05 экв.) в виде раствора в безводном метилхлориде (50 мл). После перемешивания при этой температуре в течение 30 мин реакцию гасили добавлением 10%-го водного бикарбоната калия (50 мл) и охлаждали до комнатной температуры при перемешивании в течение дополнительных 30 мин. Две фазы разделяли и органическую фазу промывали 10%-й водной лимонной кислотой (50 мл). Органическую фазу затем очищали фильтрацией через пробку силикагеля, при этом получили 14,69 г белого твердого вещества, результаты хиральной ВЭЖХ которого показали э.и., равный 99,4%. После перекристаллизации (из 180 мл 3:2 об./об. гептана-дихлорметана) получали 11,5 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Данные для 1a: $R_f = 0,43$ (100% метиленхлорид);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,25-9,28 (m, 1H), 9,21 (d, $J=2,20$ Гц, 2H), 4,82 (dd, $J=2,93, 12,45$ Гц, 1H), 4,20-4,33 (m, 1H), 3,42 (tdd, $J=2,61, 4,07, 6,82$ Гц, 1H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,77 (dd, $J=2,75, 4,58$ Гц, 1H);

MS (ESI+) масса/заряд 291,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$). ВЭЖХ, колонка ChiralPak IA ($4,6 \times 250$ мм²), 5 мм; расход 1,0 мл/мин; 210 нм; подвижная фаза - гептан (80%):этанол (20%); время удерживания 27,0 мин, чистота (100,0%).

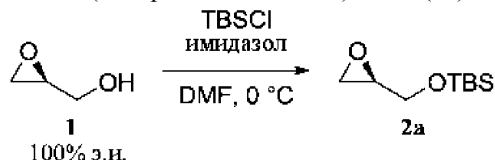
Пример 2. (S)-(-)-глицидол (1, ~100% э.и.).



Раствор динитробензоата 1a (30,06 г, 112,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном метаноле (190 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч при перемешивании в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C на ледяной бане, приводя к образованию твердых кристаллов, которые удаляли фильтрацией и промывали охлажденным на льду метанолом (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, приводя к образованию белой суспензии, которую растворяли в трет-бутилметилом эфире (20 мл) и концентрировали до сухого состояния. Остаток снова суспендировали в метаноле (15 мл) и твердый продукт удаляли фильтрацией и промывали дополнительным количеством метанола (5 мл). Фильтрат концентрировали с получением 7,6 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

Данные для 1: $R_f = 0,12$ (20% EtOAc/гептан).

Пример 3. (R)-трет-бутилдиметил(оксيران-2-илметокси)силан (2a).

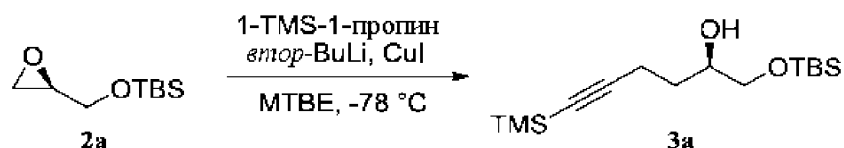


К охлажденному до 0°C раствору трет-бутил(хлор)диметилсилана (26,540 г, 176,21 ммоль, 1,3 экв.) и имидазола (14,786 г, 217,19 ммоль, 1,6 экв.) в диметилформамиде (80 мл) по каплям добавляли (S)-оксيران-2-ил-метанол (10,013 г, 135,16 ммоль, 1,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при этой температуре в атмосфере азота на протяжении 30 мин. Реакцию затем гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (200 мл) и воды (200 мл). Полученную смесь экстрагировали гептаном (5×200 мл) и объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, получая 25,142 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Этот материал использовали в следующей стадии без очистки.

Данные для 2a: $R_f = 0,64$ (20% EtOAc/гептан).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,85 (dd, $J=3,22, 12,01$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J=4,69, 12,01$ Гц, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=4,25, 5,13$ Гц, 1H), 2,63 (dd, $J=2,64, 4,98$ Гц, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Пример 4. (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6-(триметилсилил)гекс-5-ин-2-ол (3a)



В 3-горлую колбу, оснащенную магнитной мешалкой, термпарой и капельной воронкой, в атмосфере азота вносили 1-(триметилсилил)-1-пропин (120,0 г, 1,07 моль, 2,2 экв.), а затем трет-бутилметилом эфир (600 мл). Реакцию охлаждали до $0 \pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании и медленно добавляли втор-бутиллитий (696 мл, ммоль, 2,0 экв., 2М в циклогексане), при этом температуру реакции поддерживали ниже 5°C . После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при $0 \pm 5^\circ\text{C}$ в атмосфере азота в течение 3 ч. В отдельную 3-горлую колбу, оснащенную магнитной мешалкой, термпарой и капельной воронкой, в атмосфере азота вносили эпексид 2a (92,5 г, 0,49 моль, 1,0 экв.), а затем трет-бутилметилом эфир (1800 мл) и иодид меди (18,6 г, 0,1 моль, 0,2 экв.). Полученную смесь охлаждали до $-78 \pm 5^\circ\text{C}$ и затем через иглу в эпексидную реакционную смесь вносили раствор 1-(триметилсилил)-1-пропина. Полученной реакционной смеси дали медленно нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 18 ч на основании результатов ТСХ реакцию считали завершившейся. Реакцию гасили добавлением 5%-й водной лимонной кислоты (1500 мл), слои разделяли и нижний водный слой экстрагировали гептаном (1000 мл). Объединенные органические фазы фильтровали через подушку из целита (150 г) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 147 г (~100%) указан-

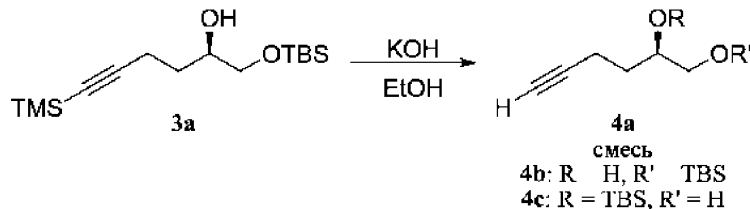
ного в заголовке соединения в виде темно-желтого/коричневого масла. Этот материал использовали в следующей стадии без очистки.

Данные для 3a: $R_f = 0,55$ (20% EtOAc/гептан).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,72-3,82 (m, 1H), 3,65 (dd, $J=3,81, 9,96$ Гц, 1H), 3,45 (dd, $J=7,03, 9,96$ Гц, 1H), 2,47 (d, $J=3,81$ Гц, 1H), 2,34-2,42 (m, 2H), 1,63 (q, $J=7,13$ Гц, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,14 (s, 9H), 0,08 (s, 6H);

MS (ESI+) масса/заряд 324,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 5. (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гекс-5-ин-2-ол (4a)



В 3-горлую колбу, оснащенную механической мешалкой и термпарой, вносили (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6-(триметилсилил)гекс-5-ин-2-ол 3a (147 г, 489 ммоль, 1 экв.), растворенный в этаноле (1200 мл), в атмосфере азота. Добавляли твердые гранулы гидроксида калия (55 г, 980 ммоль, 2,0 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, о чем судили по результатам ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток обрабатывали гептаном (1000 мл) и 10%-м раствором лимонной кислоты (1700 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли и нижний водный слой экстрагировали гептаном (700 мл). Объединенные органические фазы фильтровали через подушку из целита (120 г) и концентрировали при пониженном давлении, получая 85 г (~77%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла. Этот материал представлял собой не поддающуюся количественной оценке смесь пространственных изомеров вследствие миграции силильной защитной группы, и его использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. С помощью хроматографической очистки небольшого количества сырого 4a (градиент от 0 до 25% этилацетат/гептан) получили аналитически чистые образцы 4b и 4c.

Данные для 4b: $R_f = 0,50$ (20% EtOAc/гептан);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,73-3,84 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,44 (dd, $J=7,14, 10,07$ Гц, 1H), 2,45 (br. s., 1H), 2,35 (dt, $J=2,56, 7,14$ Гц, 2H), 1,95 (t, $J=2,56$ Гц, 1H), 1,59-1,67 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H);

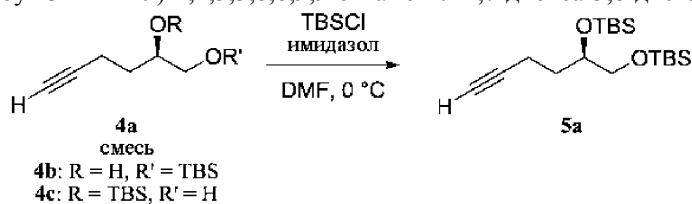
MS (ESI+) масса/заряд 229,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Данные для 4c: $R_f = 0,40$ (20% EtOAc/гептан).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,84-3,97 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 2,25 (dt, $J=2,56, 7,14$ Гц, 2H), 1,96 (t, $J=2,75$ Гц, 1H), 1,89 (br. s., 1H), 1,65-1,81 (m, 2H), 0,78-0,98 (m, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,10 (s, 3H);

MS (ESI+) масса/заряд 229,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 6. (R)-5-(бут-3-ин-1-ил)-2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан (5a)



В 3-горлую колбу, оснащенную механической мешалкой, термпарой и капельной воронкой вносили трет-бутилдиметилсилилхлорид (59,0 г, 391 ммоль, 1,05 экв.) и имидазол (40,5 г, 595 ммоль, 1,6 экв.) в диметилформамиде (1100 мл). Раствор охлаждали до $0\pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании. Затем к реакционной смеси медленно добавляли раствор (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гекс-5-ин-2-ола 4a (85 г, 372 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (200 мл), при этом поддерживая температуру ниже 5°C . После завершения добавления полученную смесь перемешивали при $0\pm 5^\circ\text{C}$ в атмосфере азота в течение 3 ч, а затем медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере азота в течение не менее 15 ч. Реакционную смесь затем разбавили метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и гасили 5%-й водной лимонной кислотой (1500 мл). Слои разделяли и нижний водный слой экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3×1000 мл). Объединенные органические фазы промывали 14%-м водным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая оранжевое масло. После хроматографии (с градиентом от 1 до 10% этилацетат/гептан) получали 114 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Данные для 5a: $R_f = 0,89$ (20% EtOAc/гептан);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,72-3,84 (m, 1H), 3,56 (dd, $J=5,13, 10,25$ Гц, 1H), 3,41 (dd, $J=6,59, 9,89$

Гц, 1H), 2,19-2,35 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 1H), 1,54-1,66 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 6H);

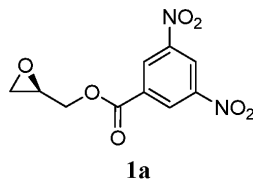
MS (ESI+) масса/заряд 343,2 (M+H⁺).

Хиральная ГХ, колонка Restek bDEXm (30 м × 0,32 мм), 65°C в течение 40 мин, от 10°C/мин до 130°C, от 20°C/мин до 200°C, впрыск 1 мл; время удерживания 43,49 мин (~100% 5a); химическая чистота по ГХ, колонка Restek Stabilwax (30 м × 0,32 мм), 60°C в течение 2 мин, от 10°C/мин до 230°C, впрыск 1 мл; время удерживания 10,82 мин (90,0% 5a).

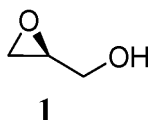
Следует понимать, что в то время как изобретение было описано посредством его подробного описания, вышеприведенное описание предназначено проиллюстрировать изобретение, а не ограничивать его объем, который определен объемом формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1a

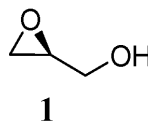


2. Способ очистки соединения формулы 1

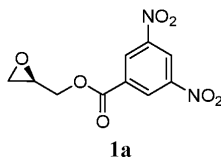


включающий:

i) проведение реакции соединения формулы 1



с 3,5-динитробензоилхлоридом с получением соединения формулы 1a, который нерастворим в дихлорметане

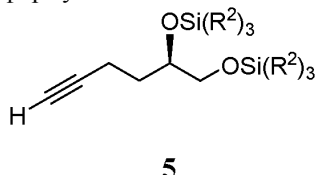


ii) выделение соединения формулы 1a и последующее кипячение соединения формулы 1a с обратным холодильником в растворителе, представляющем собой спирт, для получения соединения формулы 1, химическая чистота которого составляет примерно 98% или выше и энантиомерным избытком (э.и.) примерно 98% или выше;

где способ не требует применения какой-либо колоночной хроматографии.

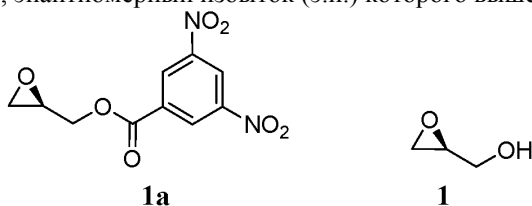
3. Способ по п.2, где спирт представляет собой метанол.

4. Способ получения соединения формулы 5



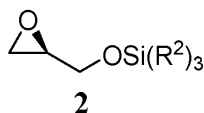
где каждый R² независимо выбирают из C₁₋₆ алкила или фенила, включающий:

i) кипячение с обратным холодильником соединения формулы 1a в присутствии метанола для получения соединения формулы 1, энантиомерный избыток (э.и.) которого выше чем примерно 98%

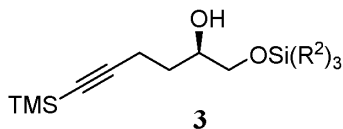


ii) проведение реакции соединения формулы 1 с SiCl(R²)₃, где каждый R² независимо выбирают из

C₁₋₆ алкила или фенила, в щелочных условиях для получения соединения формулы 2

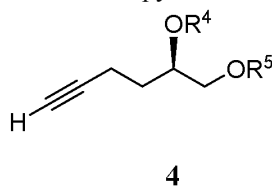


iii) проведение реакции соединения формулы 2 с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения формулы 3



где TMS означает триметилсилил;

iv) снятие защиты с соединения формулы 3 в щелочных условиях для получения соединения формулы 4, где один из R⁴ и R⁵ представляет собой H и другой из R⁴ и R⁵ представляет собой -Si(R²)₃



и

v) проведение реакции соединения формулы 4 с SiCl(R²)₃ в щелочных условиях для получения соединения формулы 5;

причем химическая чистота соединения формулы 5 составляет примерно 98% или выше и энантиомерный избыток (э.и.) примерно 98% или выше.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2