



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07C 405/00 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2018123738, 10.11.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.11.2016

Дата регистрации:
11.08.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.12.2015 HU P15 00584

(43) Дата публикации заявки: 09.01.2020 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: 11.08.2020 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.07.2018

(86) Заявка РСТ:
HU 2016/000067 (10.11.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/093770 (08.06.2017)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БУЗДЕР-ЛАНТОШ, Петер (HU),
КАРДОШ, Жужанна (HU),
ХОРТОБАДЬИ, Ирен (HU),
ЛАСЛОФИ, Иштван (HU),
ЮХАС, Имре (HU),
ФОНАДЬ, Ласло (HU),
ВАРАДИ, Чаба (HU),
НАДЬНЕ БОРКО, Агнес (HU)

(73) Патентообладатель(и):

ХИНОИН ДЬЕДЬСЕР ЕШ ВЕДЬЕСЕТИ
ТЕРМЕКЕК ДЬЯРА ЗРТ. (HU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: YANKEE et al. "Total synthesis of
15-methylprostaglandins", J. Am. Chem. Soc.,
1974, 96, 18, 5865-5876. US 20100041912 A1,
18.02.2010. SU 416939 A3, 25.02.1974.

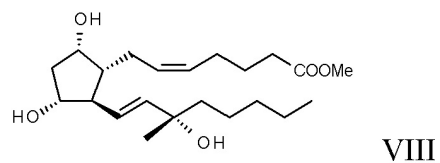
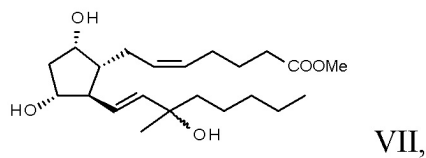
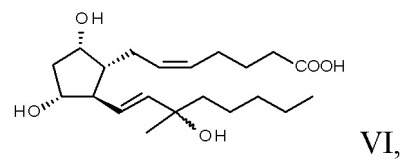
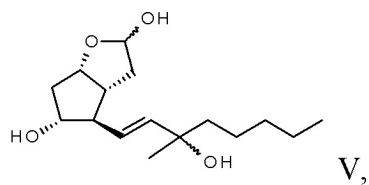
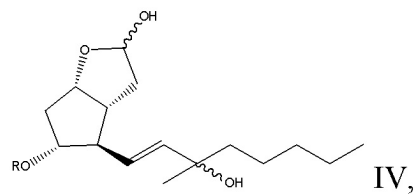
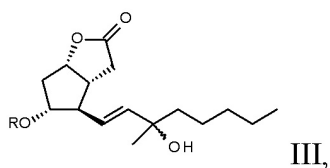
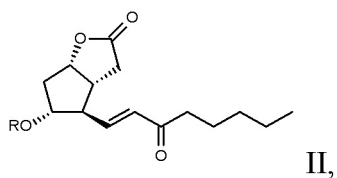
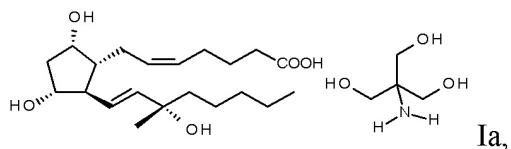
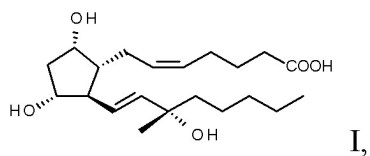
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КАРБОПРОСТА И ЕГО ТРОМЕТАМИНОВОЙ СОЛИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения карбопроста формулы I и его трометаминовой соли формулы Ia посредством селективного алкилирования енона общей формулы II, где R обозначает защитную группу, посредством восстановления полученного в результате енола общей формулы III, где значение R определено выше, посредством удаления R-защитной группы полученного в результате лактола общей формулы IV, посредством осуществления реакции эпимеров формулы V лактола в ходе реакции Виттига, с получением эпимеров формулы VI

карбопроста, посредством преобразования эпимеров карбопроста в их сложный метиловый эфир, посредством хроматографического разделения эпимеров формулы VII сложного метилового эфира, посредством гидролиза эпимера формулы VIII, и, если необходимо, посредством получения трометаминовой соли карбопроста, предусматривающий, что селективное алкилирование осуществляют в присутствии хирального вспомогательного средства в апротонном органическом растворителе с реактивом Гриньяра,

хроматографию осуществляют посредством гравитационной хроматографии на силикагеле, трометаминую соль получают путем применения твердого трометаминового основания, элюент, применяемый для гравитационной хроматографии на силикагеле, содержит основание или в ходе гравитационной хроматографии на силикагеле применяют слабоосновный силикагель. 16 з.п. ф-лы, 8 ил., 8 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07C 405/00 (2020.02)

(21)(22) Application: **2018123738, 10.11.2016**

(24) Effective date for property rights:
10.11.2016

Registration date:
11.08.2020

Priority:

(30) Convention priority:
01.12.2015 HU P15 00584

(43) Application published: **09.01.2020 Bull. № 1**

(45) Date of publication: **11.08.2020 Bull. № 23**

(85) Commencement of national phase: **02.07.2018**

(86) PCT application:
HU 2016/000067 (10.11.2016)

(87) PCT publication:
WO 2017/093770 (08.06.2017)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**BUZDER-LANTOS, Peter (HU),
KARDOS, Zsuzsanna (HU),
HORTOBAGYI, Iren (HU),
LASZLOFI, Istvan (HU),
JUHASZ, Imre (HU),
FONAGY, Laszlo (HU),
VARADI, Csaba (HU),
NAGYNE BORKO, Agnes (HU)**

(73) Proprietor(s):

**CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESETI
TERMEKEK GYARA ZRT. (HU)**

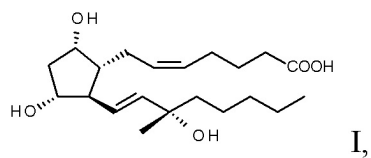
(54) **METHOD OF PRODUCING CARBOPROST AND ITS TROMETHAMINE SALT**

(57) Abstract:

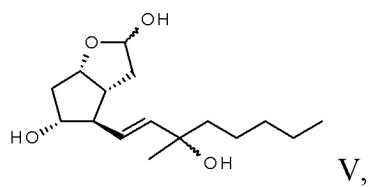
FIELD: chemical or physical processes.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing carboprost of formula I and a tromethamine salt thereof of formula Ia through selective alkylation of an enone of general formula II, where R denotes a protective group, by reduction of the resulting enol of general formula III, where the value of R is defined above, by removing the R-protective group of the lactol derived from general formula IV, by reacting epimers of formula V of lactol in a Wittig reaction to obtain epimers of formula VI of carboprost, by converting epimers of carboprost to their methyl ester, by chromatographic separation of epimers of formula VII

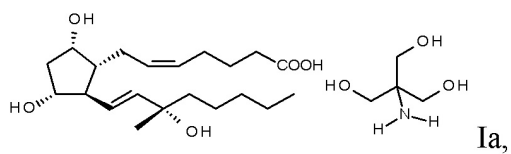
of methyl ester, by hydrolysis of epimer of formula VIII, and, if necessary, by producing tromethamine salt carboprost, providing that selective alkylation is carried out in the presence of a chiral auxiliary in an aprotic organic solvent with a Grignard reagent, chromatography is carried out by means of gravitational chromatography on silica gel, tromethamine salt is obtained by using solid tromethamine base, eluent, used for gravitation chromatography on silica gel, contains base or in the course of gravitational chromatography on silica gel weakly basic silica gel is used.



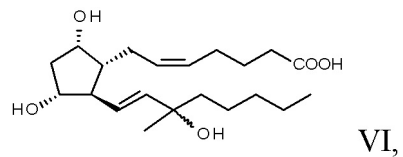
I,



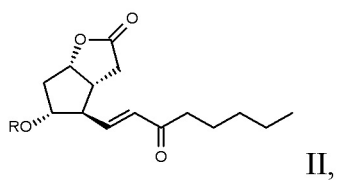
V,



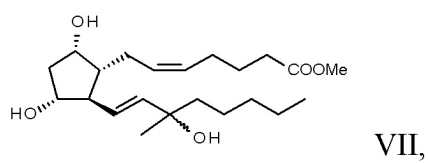
Ia,



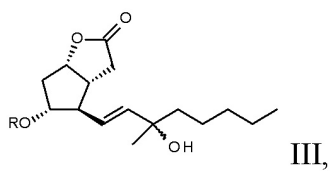
VI,



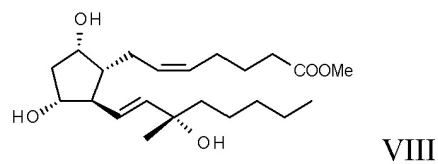
II,



VII,



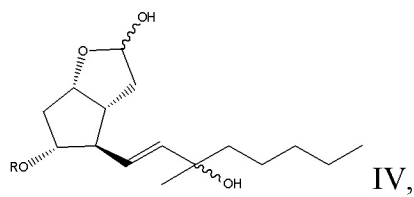
III,



VIII

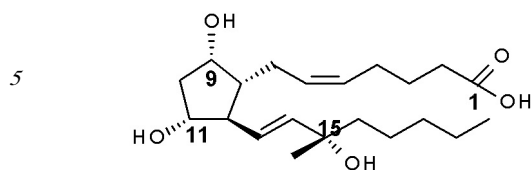
EFFECT: disclosed is a method of producing carboprost and its tromethamine salt.

17 cl, 8 dwg, 8 ex



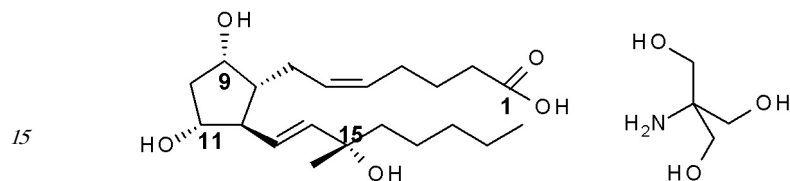
IV,

Объектом настоящего изобретения является новый способ получения карбопроста формулы I,



I,

и трометамин карбопроста формулы Ia,



Ia.

Трометамин карбопроста является оригинальным продуктом Upjohn. Показания к применению: разрешение при беременности и остановка кровотечения после родоразрешения (послеродового кровотечения).

Впервые синтез трометамин карбопроста в экономически эффективном и промышленном масштабах был описан химиками из Upjohn (J. Am. Chem. Soc., 96(18), 5865-5876, 1974).

15-метилловый заместитель получали из бензоил-енона с триметилалюминием или с бромметилмагнием (фигура 1).

Соотношение 15-метилловых эпимеров составляло 1:1 в обоих случаях. Эпимеры невозможно было разделить с помощью способа TLC.

На следующем этапе лактонную группу восстанавливали с помощью гидрои диизобутилалюминия. Восстановление лактона проводили из эпимеров лактона, несущих R = бензоил- или триметилсиллил- защитную группу, или R = атом Н (фигура 2).

Верхнюю цепь получали с помощью реакции Виттига из всех трех эпимеров лактона (фигура 3). Защитную группу удаляли во время процедуры обработки и в каждом случае получали (R,S) эпимеры карбопроста. Из бромида карбоксибутилфосфония (CBFBr) фосфоран выделяли с помощью реактива NaN/DMSO.

Смесь (R, S) эпимеров карбопроста эстерифицировали с помощью диазометана и (R,S) эпимеры сложного эфира подвергали хроматографии с использованием смеси дихлорметан:ацетон для элюирования с получением сложного метилового эфира карбопроста (фигура 4).

В соответствии с описанием к патенту IN 185790 A1, восстановление оксогруппы PGE-производного с K- или L-селектридом приводит к образованию PGF-производного, которое является значимым промежуточным соединением в синтезе сложного метилового эфира карбопроста.

В описании к патенту IN 185790 A1 описано получение сложного метилового эфира карбопроста, начиная с PGE-производного. В результате селективной каталитической гидрогенизации получают соответствующее PGE2-производное, которое после восстановления оксогруппы приводит в результате к образованию защищенного PGF2a-производного. На последнем этапе сильные защитные группы удаляют с получением

сложного метилового эфира карбопроста.

В описании к международной патентной заявке WO 2008/081191 карбопрост получают в соответствии со способом, описанным в J. Am. Chem. Soc., 96(18), 5865-5876, 1974 (фигура 5).

5 Главные преимущества указанного выше способа получения сложного метилового эфира карбопроста заключаются в следующем.

Реакция Гриньяра

Енон был защищен с помощью триметилсилильной защитной группы, вместо бромметилмагния использовали более экономически выгодный

10 хлорметилмагний,

количество реактива снижалось с 16 молярных эквивалентов до 5 молярных эквивалентов,

применяемым растворителем был толуол или изомеры ксилола, вместо THF.

15 В качестве результата этих изменений, соотношение эпимеров лактона возросло от 60:40 до 70:30 в сторону необходимого эпимера.

Восстановление лактона

Количество DIBAL-H было снижено с 4,6-5,4 молярных эквивалентов до 3,5 молярных эквивалентов.

Реакция Виттига

20 В ходе реакции Виттига растворитель (диметилсульфоксид) не меняли, но для высвобождения фосфорана из бромида карбоксибутилтрифенилфосфония (CBFBBr) вместо основания NaH применяли менее воспламеняющийся и более простой в обращении NaNH₂.

25 Температуру в ходе реакции Виттига снижали с 20°C до (-)-25-10°C, что приводило в результате к снижению количества нежелательного транс-эпимера с 6-8% до 3%.

Триэтилсилильные (TES) защитные группы расщеплялись при рабочих условиях реакции Виттига, что являлось дополнительным преимуществом использования TES-защитной группы.

Эстерификация

30 Вместо менее масштабируемого способа с диазометаном, эпимеры карбопроста эстерифицировали с использованием диметилсульфата или йодистого метила в ацетоне в присутствии карбоната калия.

Вследствие этих изменений выход эпимеров сложного метилового эфира карбопроста, начиная с защищенного енона, увеличивался с 55% до 75%.

35 Хроматография

Для разделения эпимеров сложного метилового эфира карбопроста применяли способы препаративной HPLC с нормальной и обращенной фазами.

Препаративная HPLC с нормальной фазой: наполнитель: Chiralpak AD;

элюент: смеси гептана или гексана и спиртов. Наилучшую степень разделения

40 достигали с использованием смесей гептан:этанол или гептан:изопропанол.

Препаративная HPLC с обращенной фазой:

наполнитель: Inertsil Prep ODS, элюент: метанол:вода:ацетонитрил, или

наполнитель: YMC C8, элюент: метанол:вода:ацетонитрил.

Было предложено два альтернативных способа синтеза.

45 В первом способе эпимеры лактона разделяли с помощью способа препаративной HPLC и сложные метиловые эфиры карбопроста получали, начиная с чистых R и S эпимеров. Не наблюдали эпимеризацию в ходе способа, но было отмечено, что препаративное разделение эпимеров является более подходящим на уровне сложного

метилового эфира.

Согласно второму способу нижнюю цепь получали начиная с кетона с более короткой цепью с использованием бромпентилмагния (фигура 6).

Соотношение эпимеров лактона в данном способе составляло 50:50%, следовательно, данный способ исключали.

В описании к международной патентной заявке WO 2011/008756 A1 описан общий способ синтеза простагландинов путем осуществления метатезиса, сопряженного с замыканием кольца (метатезис с замыканием кольца, реакция RCM).

В случае с карбопростом, начиная с соответствующего промежуточного соединения и используя катализатор Граббса, получали 1-9-лактон, который после удаления защитных групп и открытия лактонного кольца давал сложный метиловый эфир карбопроста (фигура 7).

Преимуществом способа является то, что ключевое промежуточное соединение получают из оптически чистых материалов, следовательно, полученный в результате метиловый сложный эфир карбопроста не содержит R-эпимера.

Недостатки заключаются в том, что в ходе способа проводят трудномасштабируемые реакции, и в них применяют химически чувствительные реактивы.

В описании к патенту US 2013/190404 опубликованы результаты рентгенографии и данные DSC для трометамин карбопроста. В нем описана кристаллизация: карбопрост растворяли в растворителе (ацетонитриле, ацетоне, эфире или C1-4спирте). К раствору по каплям добавляли водный раствор трометамин. Кристаллы собирали. Трометамин карбопроста растворяли в воде и после добавления ацетона кристаллы собирали снова.

В описании к патенту CN 102816099 A раскрыто получение трометамин карбопроста с высокой степенью чистоты.

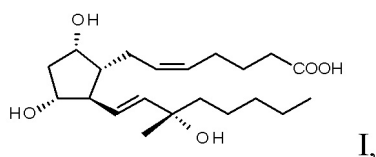
Очистку неочищенного сложного эфира карбопроста проводили на очень дорогостоящих неподвижных фазах, предпочтительно при размере частиц, составляющем 5-10 мкм, нормальной фазе, цианосвязанном или аминсвязанном или сферическом силикагеле. Применение таких видов силикагеля предусматривало препаративную жидкостную хроматографию высокого давления. Эта технология высокого давления является времязатратной и требующей затрат средств, требует дорогостоящего оборудования, непроницаемого под давлением, элюентов с высокой степенью чистоты и перечисленных дорогостоящих неподвижных фаз.

Чистота согласно HPLC $\geq 99,5\%$, 15-эпи-эпимер $\leq 0,5\%$, 5,6-транс-изомер $\leq 0,5\%$.

Эфир с высокой степенью чистоты гидролизуют и из кислоты получают трометаминовую соль.

Целью авторов настоящего изобретения является разработка способа получения трометаминовой соли карбопроста, где количество трудноудаляемой примеси 15-(R)-изомера (15-эпи-карбопроста, ((R)-III)) не превышает 0,5%.

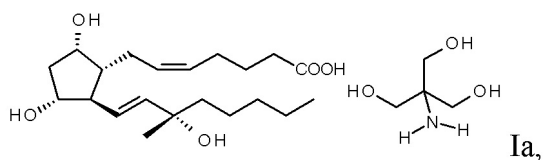
Соответственно, объектом настоящего изобретения является способ получения карбопроста формулы I,



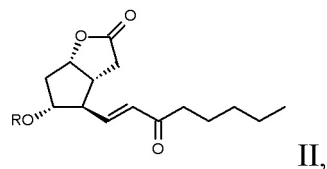
I,

и

его трометаминовой соли формулы Ia, предусматривающий, что

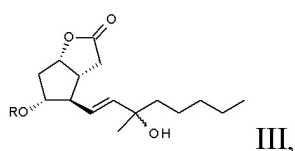


енон общей формулы II,



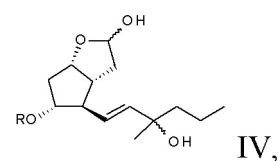
где R обозначает атом водорода или защитную группу, селективно подвергают алкилированию,

при этом полученный в результате енол общей формулы III,



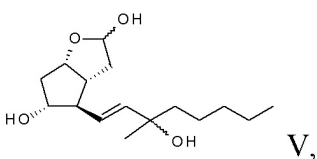
где R имеет значение, определенное выше, восстанавливают,

при этом R-защитную группу полученного в результате лактола общей формулы IV,

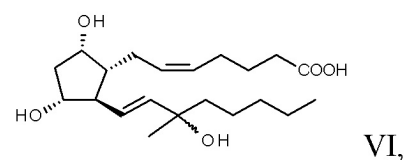


удаляют

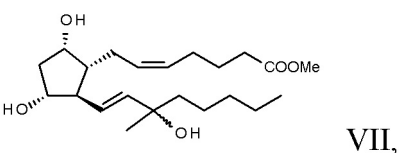
из полученных таким образом эпимеров формулы V лактола,



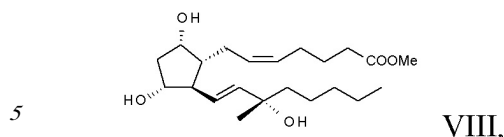
эпимеры формулы VI карбопроста получают с помощью реакции Виттига,



эпимеры карбопроста превращают в сложный метиловый эфир, эпимеры формулы VII сложного метилового эфира разделяют с помощью хроматографии,



эпимер формулы VIII гидролизуют,



и, если необходимо, превращают в трометаминовую соль, характеризующийся тем, что

- а.) селективное алкилирование осуществляют в присутствии хиральной добавки в аprotонном органическом растворителе с реактивом Гриньяра,
- б.) хроматографию проводят посредством гравитационной хроматографии на силикагеле,
- с.) получение трометаминовой соли осуществляют с помощью твердого трометаминового основания.

15 В способе согласно настоящему изобретению в качестве реактива Гриньяра применяют хлорметилмагний или бромметилмагний, предпочтительно бромметилмагний, в количестве 3-4 молярных эквивалентов, предпочтительно 3,5 молярного эквивалента.

В качестве образующей комплекс хиральной добавки предпочтительно можно 20 применять (S)-таддол, предпочтительно в количестве 1 молярного эквивалента.

В качестве R-защитной группы можно применять эфирную, силилэфирную, бензильную, замещенную бензильную или ацильную группы, предпочтительно п-фенилбензоильную группу.

В способе согласно настоящему изобретению, в качестве аprotонного органического 25 растворителя применяют эфиры, такие как диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, диметоксиэтан; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол; галогенированные растворители, такие как дихлорметан, или смеси этих растворителей, предпочтительно толуол.

30 Метилирование осуществляют при температуре от (-)-80 до (-)-20°C, предпочтительно при (-)-50°C.

Согласно настоящему изобретению гравитационную хроматографию на силикагеле можно проводить таким образом, что применяемый элюент содержит основание, или 35 применяют слабоосновный силикагель /pH=7,5-8,0/.

В качестве основания можно применять органическое основание или аммиак, предпочтительно триэтиламин, где количество основания предпочтительно составляет 0,1%. В качестве элюента можно применять смеси дихлорметан:триэтиламин или дихл 40 орметан:ацетон:триэтиламин.

В качестве слабоосновного силикагеля можно применять, например, сферический 40 силикагель Chromatorex MB с размером частиц, составляющим 40-70 микрометров. В качестве элюента предпочтительно применяют смеси с градиентом ацетон-дихлорметан.

В способе согласно настоящему изобретению получение соли осуществляют в полярном органическом растворителе, не содержащем воду, при этом в качестве полярного органического растворителя можно применять спирты и/или кетоны, 45 предпочтительно изопропиловый спирт и/или ацетон.

Способ согласно настоящему изобретению показан на фигуре 8.

Значительным преимуществом способа согласно настоящему изобретению является то, что в результате его осуществления получают трометаминовую соль карбопроста,

где количество трудноудаляемой примеси 15-(R)-изомера (примеси 15-эпи-карбопроста, образующейся из эпимерной примеси (R)-III) составляет не более 0,5%.

Примесь 15-(R) образуется на первом этапе синтеза во время алкилирования при реакции Гриньяра.

5 Исходный материал способа по настоящему изобретению представляет собой енон формулы II, содержащий п-фенилбензоильную защитную группу.

Ключевым этапом способа является алкилирование енона формулы II. Более высокая степень стереоселективности может быть достигнута в ходе реакции алкилирования, при этом образуется меньшее количество нежелательного эпимера ((R)-III), и очистка 10 необходимого эпимера ((S)-III) и дополнительных промежуточных соединений, полученных из него, также будет проще и более экономически выгодной.

В способе по настоящему изобретению авторы стремились сделать алкилирование (метилирование) как можно более селективным и удалить нежелательный эпимер как можно более экономически выгодным способом.

15 Поскольку исходное соединение, защищенный PG-енон, является само по себе хиральным соединением, теоретически возможно, чтобы алкилирование протекало с хорошей селективностью без добавления хиральной добавки, даже если центр реакции находится относительно далеко от центров асимметрии. Хороший пример этого приведен в описании к международной патентной заявке WO 2008/081191 A1, где триэтилсилил- 20 защищенный PG-енон вступает в реакцию в ксилоле, толуоле или в смеси этих растворителей при -78°C с 5 эквивалентами хлорметилмагния. При алкилировании достигали весьма выгодного соотношения эпимеров (S: R) = 70:30.

Селективность реакции предположительно зависит от условий реакции (растворителя, температуры реакции, реактива, последовательности добавления) и от структуры 25 исходного материала.

Промежуточное соединение PG-енон, полученное в ходе производства простагландина CHINOIN, содержит п-фенилбензоильную защитную группу (II). Однако, реакция енона с бромметилмагнием приводит в результате к соотношению эпимеров (S)-III: (R)-III, составляющему 55:45.

30 При осуществлении алкилирования с помощью бромметилмагния в толуоле, в присутствии триэтиламина, селективность в степени, являющейся низкой (55:45), не изменилась, и, что удивительно, в присутствии хирального S-диметил-1-фенилэтиламинового основания селективность исчезла.

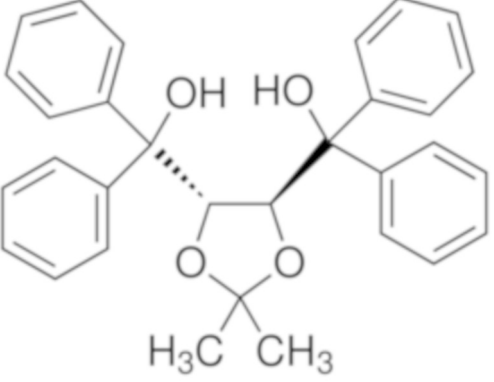
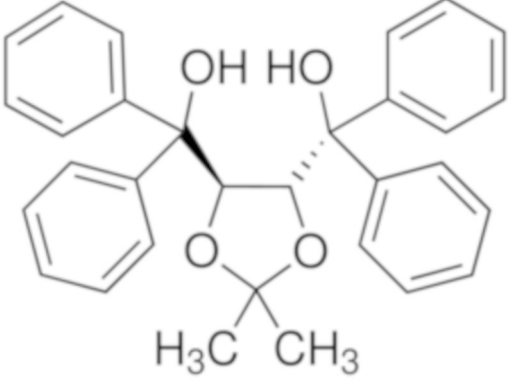
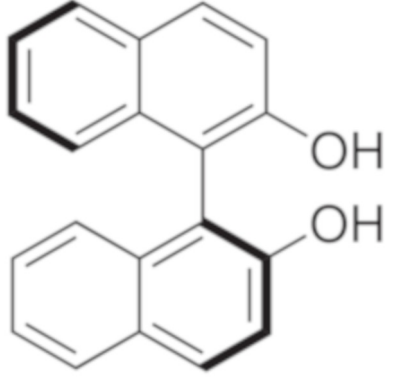
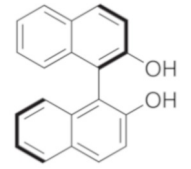
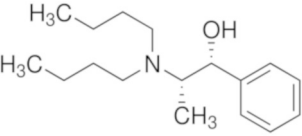
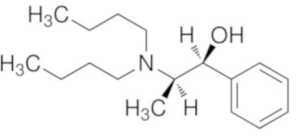
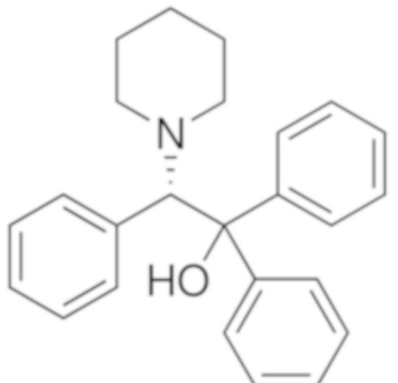
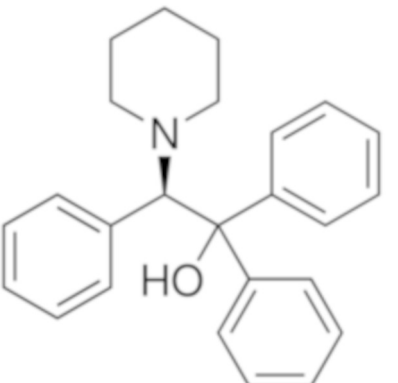
Путем присоединения к PG-енону реактива, полученного из триметилалюминия и 35 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенона, селективность возросла до 63:37.

Для повышения селективности алкилирование проводили в присутствии различных хиральных добавок.

Возможные хиральные добавки (таблица 1)

40

45

<p>5</p>  <p>10</p> <p>(S)-таддол Номер согласно CAS: 93379-49-8 (4S,5S)-2,2-Диметил-$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-тетрафенилдиоксолан-4,5-диметанол</p>	 <p>(R)-таддол Номер согласно CAS: 93379-49-7 (4R,5R)-2,2-Диметил-$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-тетрафенилдиоксолан-4,5-диметанол</p>
<p>15</p> <p>Angew.Chem.Int.Ed., 40, 92-138 (2001) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel TADDOLs, their derivatives and Taddole analogues, Versatile chiral auxiliaries</p>	
<p>20</p>  <p>25</p> <p>Номер согласно CAS: 18531-99-2 (S)-(-)-1,1'-Би(2-нафтол)</p>	 <p>Номер согласно CAS: 18531-94-7 (R)-(-)-1,1'-Би(2-нафтол)</p>
<p>JACS, 124, 10336-10348 J. Balsells, T. J. Davis, P. Carroll, P. J. Walsh Insight into the mechanism of the asymmetric addition of alkyl groups to aldehydes catalyzed by titanium-BINOLate species</p>	
<p>30</p>  <p>Номер согласно CAS: 115651-77-9 (1R,2S)-(+)-2-(Дибутиламино)-1-фенил-1-пропанол</p>	 <p>Номер согласно CAS: 114389-70-7 (1S,2R)-(-)-2-(Дибутиламино)-1-фенил-1-пропанол</p>
<p>35</p> <p>J.Chem.Soc, Perkin I, 1991 (6) 1613-1615 K. Soai, Y. Kawase, A. Oshio Enantioselective phenylation of prochiral aldehydes using a kinetically formed chiral complex between Grignard-zinc halide reagent and N,N-dibutyl norephedrine</p>	
<p>40</p>  <p>45</p> <p>Номер согласно CAS: 869495-24-9 (S)-(+)-2-Пиперидино-1,1,2-трифенилэтанол</p>	 <p>Номер согласно CAS: 213995-12-1 (R)-(-)-2-Пиперидино-1,1,2-трифенилэтанол</p>

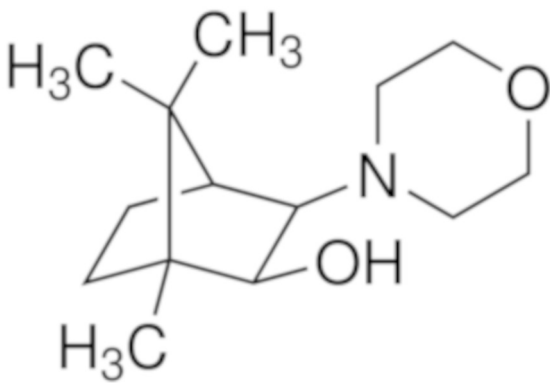
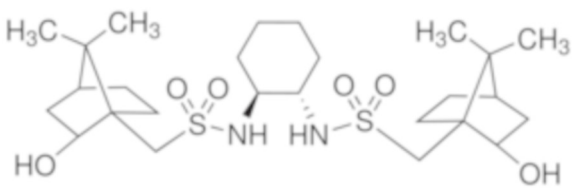
<p>5</p>  <p>10</p> <p>MIB Номер согласно CAS: 287105-48-0 (2S)-(-)-3-Экзо-(морфолино)изоборнеол Chem. Comm, 1999, 1369-1370 W.A. Nugent MIB: an advantageous alternative to DAIB for the addition of organozinc reagents to aldehydes</p> <p>15</p>	<p>Tetrahedron Asymm, 15, 2085-2090 (2004) N. Garcia-Delgado, M. Fontes, M. A. Percias, A. Riera, X. Verdager Enantioselective addition of dimethylzinc to aldehydes: assessment of optimal N,N-substitution for 2-dialkylamino-1,1,2-triphenylethanol ligands</p>  <p>„Sulfonamid“ Номер согласно CAS: 470665-33-9 N,N'-(1S,2S)-(+)-1,2-циклогександиилбис[2-гидрокси-7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептан-1-метансульфонамид] Tetrahedron Asymm, 13, 2291-2293 (2002) M. Yus, D. J. Ramon, O. Prieto Highly enantioselective addition of dialkylzinc reagents to ketones promoted by titanium tetraisopropoxide</p>
---	---

Таблица 1.

В случае алкилирующего средства бромметилмагния (S)-таддол оказывается наиболее эффективной добавкой, с помощью которой в результате получают соотношение (S)-III : (R)-III = 70:30, по этой причине авторы настоящего изобретения подробно изучили эту реакцию. Алкилирование осуществляли в растворителях типа эфира, и в галогенированных растворителях, и в толуоле.

Реакции осуществляли при -50°C, поскольку при более низких температурах, при (-)-70 и при (-)-80°C, реакция замедлялась, в то время как соотношение эпимеров не улучшалось. При более высокой температуре, при (-)-25°C, образовывалось много побочных продуктов.

Влияние количества (S)-таддола на соотношение эпимеров (S)-III : (R)-III (таблица 2)

(Растворитель: толуол, температура реакции: (-)-50°C)

Молярный эквивалент (S)-таддола	Эквивалентность MeMgBr	Соотношение эпимеров (S)-III : (R)-III	Рассчитанный выход (%)
0,25	4	57:43	99
0,5	4	58:42	95
0,75	4	63:37	85
1,0	4	66:34	99
1,5	4,5	63:37	99

Таблица 2

Из приведенных выше результатов видно, что оптимальное количество хирального вспомогательного средства (S)-таддола составляет 1 молярный эквивалент. При использовании меньшего количества соотношение эпимеров является менее подходящим, в то время как более высокий избыток не имеет никакого дополнительного влияния.

Влияние растворителей на соотношение эпимеров (S)-III : (R)-III (таблица 3)

Количество ((S)-таддола 1 молярный эквивалент, количество MeMgBr, составляющее 3,5 молярного эквивалента, температура реакции: (-)-50°C)

Растворитель	Соотношение эпимеров (S)-III : (R)-III	Рассчитанный выход (%)
--------------	--	------------------------

Эфир	65:35	85
Метил-трет-бутиловый эфир	65:35	30
Диметоксиэтан	65:35	90
Метил-ТНФ	61:39	95
Тетрагидрофуран	61:39	98
Дихлорметан	65:35	90
Хлороформ	38:62	35
Толуол	70:30	98

Таблица 3

Неожиданно, наилучшее соотношение эпимеров с очень хорошим выходом было достигнуто не в растворителе типа эфира, характерного для реакций Гриньяра, а в толуоле (S)-III : (R)-III = 70:30.

Особенно интересно то, что в хлороформе селективность S/R преобразовалась в обратную.

Для осуществления реакций был выбран избыток в количестве 3,5 молярного эквивалента реактива Гриньяра, бромметилмагния. Таким образом, в способе по настоящему изобретению применяли меньшее количество реактива Гриньяра, чем в способе, приведенном в описании к международной патентной заявке WO 2008/081191, где реактив Гриньяра (MeMgCl) применяли в избытке, составляющем 5 молярных эквивалентов.

Дополнительным преимуществом является то, что реакцию проводят при более высокой температуре, при (-)-50°C, вместо (-)-78°C, применяемой в указанном описании к патентной заявке.

Авторы настоящего изобретения также изучили влияние концентрации. Однако, в изучаемой области (5, 8 и 10-кратный избыток растворителя) концентрация не влияла на соотношение эпимеров. Наиболее подходящим избытком растворителя был 8-кратный избыток. Более концентрированные реакционные смеси было сложно перемешивать, в то время как в более разбавленных растворах реакция замедлялась.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что в присутствии ахирального триметиламина с помощью реакции Гриньяра, проходящей в толуоле, получали в результате соотношение эпимеров (S)-III : (R)-III = 55:45, вместо ожидаемого соотношения 50:50%. Однако, комбинированный эффект триэтиламина и (S)-таддола дополнительно не улучшал селективность 70:30, достигнутую без применения основания.

В ходе реакции Гриньяра наилучшее соотношение эпимеров (70:30) достигали в толуоле при (-)-50°C с применением 3,5 молярного эквивалента реактива бромметилмагния и 1 молярного эквивалента (S)-таддола, материала на основе хирального вспомогательного средства.

Разделение эпимеров (S)-III и (R)-III, в соответствии с имеющимся знанием, возможно только с помощью очень дорогостоящей препаративной HPLC, следовательно на данном промежуточном уровне для авторов настоящего изобретения разделение не было целью. В конце реакции реакционную смесь расслаивали с помощью разбавленной кислоты. После обработки значительное количество (S)-таддола кристаллизовалось из смеси. Остальную часть (S)-таддола удаляли посредством фильтрования на колонке с силикагелем путем промывания с помощью элюентов гексан-этилацетат и этилацетат.

Восстановленный (S)-таддол может быть повторно использован в стереоселективной реакции Гриньяра.

Поскольку разделение эпимеров III возможно только с помощью дорогостоящего способа препаративной HPLC, авторы настоящего изобретения искали другие способы разделения эпимеров.

Эпоксидирование по Шарплессу в общем можно применять для кинетического оптического расщепления аллиловых спиртов. (Kinetic resolution of racemic allylic alcohols by enantioselective epoxidation. A route to substances of absolute enantiomeric purity?, V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, JACS, 103, 6237-6240 (1981).)

Основой разделения является то, что в присутствии материала на основе хирального вспомогательного средства эпоксидирование двух эпимерных аллиловых спиртов может быть осуществлено таким образом, что только нежелательный эпимер образует эпоксид, в то время как желательный эпимер остается непрореагировавшим. Начиная с эпимерной смеси 1:1 и используя 0,5 молярного эквивалента реактива для эпоксидирования, в идеальном случае необходимый эпимер может быть получен с 50% выходом, с чистотой, составляющей 100%.

В ходе эпоксидирования по Шарплессу обычное средство для окисления представляет собой трет-бутилгидроксипероксид (ТВНР), материал на основе хирального вспомогательного средства представляет собой сложный диэтиловый (DET) или диизопропиловый эфир (DIPT) D- или L-винной кислоты, при этом катализатор представляет собой тетраизопропилат титана.

В данном случае, в присутствии материала на основе хирального вспомогательного средства, представляющего собой сложный диизопропиловый эфир (D)-винной кислоты ((D)-DIPT), эпоксидирование нежелательного эпимера (R)-III происходило на более высоком уровне. Исходя из смеси 50:50% эпимеров енола, эпимерная чистота полученного соединения формулы III составляла 70%.

Хотя эпимерный состав енола формулы III составлял 70:30, реакция эпоксидирования не приводила к изменению этого соотношения. Следовательно, данный способ разделения эпимеров был исключен.

Восстановление лактона

Лактонную группу со смесью эпимеров (S) 70: (R) 30 енола III, полученную в присутствии материала на основе хирального вспомогательного средства (S)-таддола, восстанавливали в условиях, часто используемых в химическом производстве простагландинов, с помощью реактива DIBAL-H в тетрагидрофуране при (-)-75°C.

Разделение эпимеров IV PPB-лактол (смеси из 4 изомеров), полученных после обработки, не было успешным посредством кристаллизации в ацетоне, этилацетате, метил-трет-бутиловом эфире, смеси толуола-гексана или в смесях из вышеуказанных растворителей.

Метанолиз

п-Фенилбензоиловую (PPB) защитную группу эпимеров формулы IV лактола удаляли в растворе метанола в присутствии основания (карбоната калия).

Разделение эпимеров формулы V лактола (смеси из 4 изомеров), полученных после обработки, не было успешным посредством кристаллизации в ацетоне, этилацетате, метил-трет-бутиловом эфире, смеси толуола-гексана или в смесях из вышеуказанных растворителей.

Реакция Виттига

Реакцию Виттига осуществляли в тетрагидрофуране. Для образования верхней цепи осуществляли реакцию эпимеров формулы V лактола с фосфораном, высвобожденным из бромида (карбоксибутил)трифенилфосфония (CBFBr) с трет-бутилатом калия в растворителе, представляющем собой тетрагидрофуран. Карбопрост (R,S) формулы I, полученный после обработки, подавали на следующий этап эстерификации, без выделения эпимеров.

Эстерификация

Разделение 15-эпимеров казалось наиболее перспективным на уровне сложного эфира карбопроста, поэтому авторы настоящего изобретения подробно исследовали возможность разделения эпимеров.

5 Целью для авторов настоящего изобретения являлось осуществление разделения с помощью экономически выгодной гравитационной хроматографии, вместо очень дорогостоящей методики препаративной HPLC.

На основании исследований с применением TLC и HPLC полученных эфиров, сложный метиловый эфир был более подходящим для разделения эпимеров.

10 Хроматографическую очистку проводили с использованием растворителей типа сложного эфира, эфира и кетона и галогенированных растворителей.

Дополнительно к способу, описанному в J. Am. Chem. Soc., 96(18), 5865-5876, 1974, в котором использовали смесь дихлорметан:ацетон = 2:1 для элюирования, также достигали хорошего разделения с помощью смесей этилацетат:метил-этил-кетон, 15 изопропилацетат:метил-этил-кетон и метил-трет-бутиловый эфир:ацетон.

Для разделения эпимеров была выбрана смесь дихлорметан:ацетон = 2:1, но на основании наблюдения распада сложного метилового эфира карбопроста на слабокислой поверхности силикагеля, были предложены изложенные ниже инновационные изменения.

20 В элюенты для хроматографической очистки добавляли 0,1% триэтиламина, чтобы предотвратить распадение чувствительного к кислоте третичного спирта на колонке с силикагелем.

Технологические примеси неочищенного сложного метилового эфира карбопроста удаляли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием смесей 25 метил-трет-бутиловый эфир:0,1% триэтиламин и метил-трет-бутиловый эфир:ацетон: 0,1% триэтиламин для элюирования.

Разделение эпимеров сложного метилового эфира карбопроста осуществляли с использованием смесей дихлорметан:0,1% триэтиламин и дихлорметан:ацетон: триэтиламин = 2:1:0,1% посредством повторной хроматографии на такой же 30 хроматографической колонке.

При повторной хроматографии количество нежелательного эпимера может быть снижено до определенного предела ($\leq 0,5\%$).

Выпаренную основную фракцию, которая содержала нежелательный эпимер на уровне, соответствующем указанному пределу, перемещали на следующий этап.

35 Между двумя хроматографиями колонку с силикагелем регенерировали путем промывания с помощью элюентов 0,1% триэтиламин:ацетон и 0,1% триэтиламин: дихлорметан.

Можно также успешно выполнять хроматографию, если применяют слабоосновный силикагель. Наилучшего разделения достигали на сферическом силикагеле Chromatorex 40 MB с размером частиц, составляющим 40-70 (значение pH: 7,5-8,0), с применением смесей с градиентом ацетон:дихлорметан в качестве элюентов. В этом случае добавление 0,1% триэтиламина к смеси для элюирования не является необходимым.

Хотя стоимость сферического силикагеля Chromatorex MB с размером частиц, составляющим 40-70, на один порядок выше, чем силикагеля Geduran Si 60 неправильной 45 формы с размером частиц, составляющим 0,063-0,200 мм, при применении более дорогого силикагеля (R, S) эпимеры могут быть разделены за один прогон хроматографии с выходом, составляющим 57%, и полученный в результате сложный метиловый эфир карбопроста содержит примесь 15-эпи-изомера в количестве не более

0,5%.

Гидролиз

Сложный метиловый эфир карбопроста гидролизovali до карбопроста в растворе метанола посредством обработки с помощью раствора гидроксида натрия. Повышение кислотности для получения карбопроста необходимо осуществлять быстро для предотвращения эпимеризации в кислой среде (Eur. J. Pharm. Sci., 3, 27-38 (1995)).

Получение соли

Для получения трометаминовой соли карбопрост растворяли в изопропанолe, к раствору добавляли твердое трометаминовое основание и смесь перемешивали. Когда завершалось образование соли, реакционную смесь фильтровали. Трометаминовую соль карбопроста кристаллизовали посредством добавления ацетона, этилацетата и гексана.

Трометаминовую соль можно перекристаллизовывать с хорошим выходом.

Преимуществом способа по настоящему изобретению в сравнении со способом, раскрытым в описании к патенту US 2013/0190404 A, является то, что авторы настоящего изобретения не используют воду, следовательно, не существует необходимости в применении больших количеств растворителей для осаждения карбопроста из воды.

В способе по настоящему изобретению в присутствии хирального вспомогательного средства (S)-таддола достигают соотношения эпимеров, составляющего 70:30.

Селективность является такой же, как показано в описании к международной патентной заявке WO 2008/081191.

Все выходы двух способов, считая от защищенных PG-енонов (TES-PG-енон и PPB-PG-енон, соответственно) до эпимерных (R,S) смесей сложных эфиров, составляли 75 и 86% соответственно, что означает, что выход, достигнутый с помощью способа по настоящему изобретению, является на 10% выше.

Предварительную очистку неочищенной эпимерной смеси сложных эфиров осуществляют в обоих способах посредством гравитационной колоночной хроматографии, однако в описании к международной патентной заявке WO 2008/081191 не раскрыты условия хроматографирования.

Разделение изомеров в способе согласно описанию к международной патентной заявке WO 2008/081191 проводят посредством дорогостоящей препаративной хроматографии высокого давления, в то время как в способе согласно настоящему изобретению изомеры разделяют посредством гравитационной хроматографии, которая является времясберегающей, и экономичной в отношении затрат, и масштабируемой.

Очистка посредством хроматографии оказывается более сложной из-за того факта, что сложный метиловый эфир карбопроста распадается на силикагеле, который имеет кислотную природу. Успешное разделение может быть достигнуто только в том случае, если скорость элюирования выше, чем скорость распада. Этот критерий удовлетворяют путем применения дорогостоящей препаративной хроматографии, в которой относительно небольшое количество вводимого материала проходит через колонку с силикагелем с высокой скоростью.

Применимость гравитационной хроматографии в способе по настоящему изобретению является возможной благодаря инновационной реализации, предусматривающей, что в элюент, используемый для хроматографии, добавляют 0,1% основной добавки, предпочтительно органического основания с низкой температурой кипения, триэтиламина, который путем связывания с кислыми участками силикагеля препятствует распаду материала, подлежащего очистке, на хроматографической колонке. Хроматография также может быть выполнена с хорошей эффективностью, в случае

применения силикагеля слабоосновной (pH =7,5-8,0) природы. В данном случае нейтральный элюент также является пригодным для разделения эпимеров сложного метилового эфира карбопроста.

Дополнительные преимущества способа по настоящему изобретению.

5 Хиральный катализатор является дорогостоящим, но он может быть регенерирован и повторно использован в 90-95%, в то время как использование триэтилхлорсилана, которое также является дорогостоящим, значительно увеличивает издержки производства.

10 Реакцию Гриньяра проводят при более высокой температуре (при -50°C, вместо -78°C), при этом количество реактива Гриньяра является меньшим (3,5 экв., вместо 5 экв.).

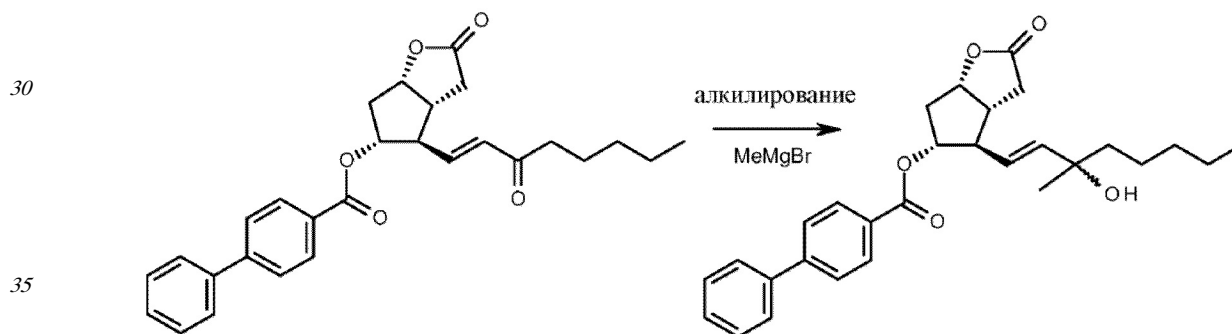
15 При применении способа хроматографии высокого давления с обращенной фазой, приведенного в описании к международной патентной заявке WO 2008/081191, как наиболее благоприятного способа очистки, очищенный продукт находится в водной фазе, и для получения продукта необходимы дополнительные этапы экстракции, увеличивающие время производства В способе по настоящему изобретению гравитационной колоночной хроматографии с нормальной фазой фракции, удовлетворяющие требования по качеству, объединяют и выпаривают с получением очищенного продукта.

20 Дополнительные подробности относительно настоящего изобретения представлены примерами без ограничения настоящего изобретения данными примерами.

Применение по меньшей мере 0,01% основной добавки является эффективным, и применение более 1% основной добавки не является целесообразным.

Примеры

25 1.а Сложный (3aR,4R,5R,6aS)-гексагидро-2-оксо-4-[(1E)-3-гидрокси-3-метил-1-октен-1-ил]-2H-циклопента[b]фуран-5-иловый эфир [1,1'-бисфенил]-4-карбоновой кислоты



40 C₂₈H₃₀O₅

Mr: 446,54

C₂₉H₃₄O₅

Mr: 462,58

45 4,66 кг (S)-гаддола добавляли к 25,4 л дистиллированного толуола в атмосфере азота. Практически гомогенный раствор охлаждали и добавляли 25 л раствора 1,4 М бромметилмагния при (-)-50°C. После перемешивания в течение 30 минут добавляли 4,46 кг сложного (3aR,4R,5R,6aS)-гексагидро-2-оксо-4-[(1E)-3-оксо-1-октен-1-ил]-2H-

циклопента[б]фуран-5-илового эфира [1,1'-бисфенил]-4-карбоновой кислоты в дистиллированном толуоле при (-)50°C. После завершения реакции смесь выливали в смесь 1 М хлористоводородной кислоты и толуола и тщательно перемешивали. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью толуола. Органическую фазу промывали с помощью 1 М раствора гидрокарбоната натрия и с помощью насыщенного солевого раствора. Органическую фазу выпаривали.

Сухой остаток растворяли в метаноле при 50°C и затем охлаждали до 0°C.

Осажденный (S)-таддол удаляли с помощью фильтрации.

Фильтрат выпаривали, остаток растворяли в толуоле, а оставшуюся часть (S)-таддола удаляли с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с фильтрованием, используя элюенты гексан:этилацетат и этилацетат.

Основную фракцию, содержащую продукт, полученную с помощью хроматографии, выпаривали.

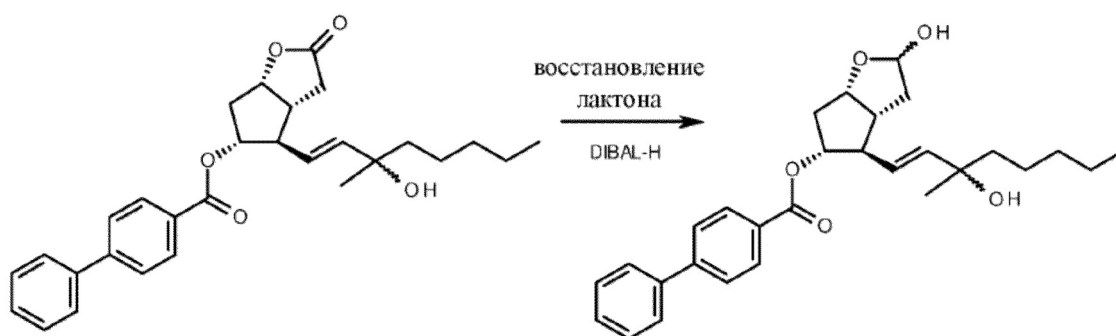
Выход: 4,40 кг (95%).

Восстановление (S)-таддола

4,6 кг (S)-таддола, повторно полученного посредством кристаллизации и посредством хроматографического разделения, растворяли в ацетоне при 50°C и кристаллизовали при 0°C после добавления гексана. Кристаллы собирали с помощью фильтрации, промывали и высушивали.

Выход: 4,3 кг (93,5%), чистота согласно HPLC: 99,96%.

1.b Сложный (3aR,4R,5R,6aS)-гексагидро-2-гидрокси-4-[(1E)-3-гидрокси-3-метил-1-октен-1-ил]-2H-циклопента[б]фуран-5-иловый эфир [1,1'-бисфенил]-4-карбоновой кислоты



C₂₉H₃₄O₅

C₂₉H₃₆O₅

Mr: 462,58

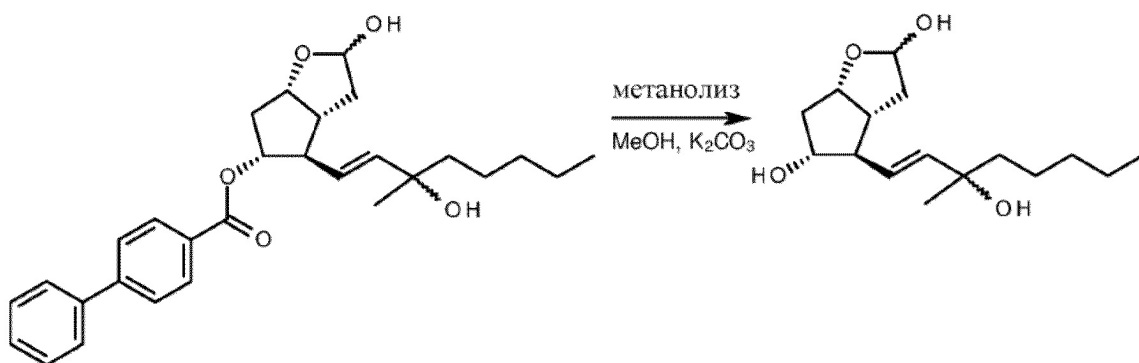
Mr: 464,61

9,7 кг сложного (3aR,4R,5R,6aS)-гексагидро-2-оксо-4-[(1E)-3-гидрокси-3-метил-1-октен-1-ил]-2H-циклопента[б]фуран-5-илового эфира [1,1'-бисфенил]-4-карбоновой кислоты растворяли в 62 кг не содержащего воду тетрагидрофурана в атмосфере азота. При (-)75°C добавляли раствор 9,8 кг гидроксида диизобутилалюминия в толуоле. В конце восстановления реакционную смесь переносили посредством отсасывания в 2 М раствор бисульфата натрия, фазы тщательно перемешивали и отделяли после седиментации. Водную фазу экстрагировали с помощью толуола, объединенную органическую фазу промывали с помощью 1 М раствора гидрокарбоната натрия и с помощью насыщенного

солевого раствора. Органическую фазу выпаривали.

Выход: 9,74 кг (99,96%).

1с. 2Н-Циклопента[б]фуран-2,5-диол, гексагидро-4-(3-гидрокси-3-метил-1-октен-1-ил)



C₂₉H₃₆O₅

C₁₆H₂₈O₄

Mr: 464,61

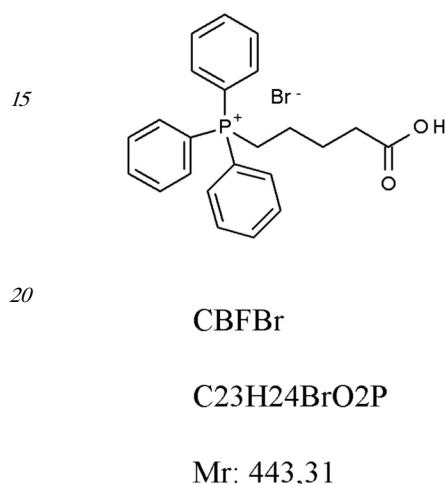
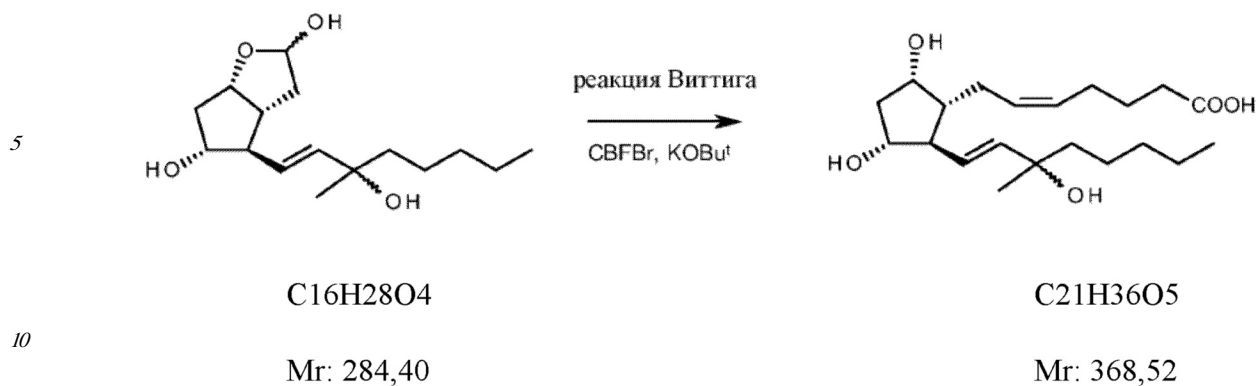
Mr: 284,40

10,3 кг сложного (3aR,4R,5R,6aS)-гексагидро-2-гидрокси-4-[(1E)-3-гидрокси-3-метил-1-октен-1-ил]-2Н-циклопента[б]фуран-5-илового эфира [1,1'-бисфенил]-4-карбоновой кислоты растворяли в 46 л метанола, добавляли 1,5 кг карбоната калия и осуществляли реакцию при 40°C. После завершения реакции смесь охлаждали до 0°C и нейтрализовали с помощью разбавленной фосфорной кислоты. Осажденные кристаллы отфильтровывали, промывали смесью метанол:вода и фильтрат концентрировали. К концентрированному раствору добавляли воду и хлорид натрия. Продукт экстрагировали с помощью этилацетата, объединенную органическую фазу обесцвечивали с помощью активированного угля, уголь отфильтровывали и фильтрат выпаривали.

Выход: 6,1 кг (97%).

1d. Неочищенный карбопрост

(5Z,9α,11α,13E)-15-метил-9,11,15-тригидрокси-проста-5,13-диен-1-карбоновая кислота, неочищенная (R,S)



20 кг бромида карбоксибутилтрифенилфосфония (CBFBr) добавляли к 133 л не содержащего воду тетрагидрофурана в инертной атмосфере, охлаждали до 0°C и к смеси добавляли несколько порций 17 кг трет-бутилата калия. Суспензию, окрашенную в оранжевый цвет, охлаждали до (-)-5-(-)-10°C и добавляли раствор 5,9 кг 2H-циклопента [b]фуран-2,5-диола, гексагидро-4-(3-гидрокси-3-метил-1-октен-1-ил) в не содержащем воду тетрагидрофуране. После завершения реакции добавляли воду к реакционной смеси и с помощью 2 М раствора бисульфата натрия pH доводили до 10-11. Реакционную смесь концентрировали и охлаждали до 20°C. Осажденные кристаллы отфильтровывали, промывали с помощью 1 М раствора гидрокарбоната натрия и с помощью воды.

35

Фильтрат экстрагировали с помощью дихлорметана. pH водной фазы доводили до нейтрального с помощью 2 М раствора бисульфата натрия, затем после добавления этилацетата кислотность повышали до pH=2. Осажденные кристаллы отфильтровывали, промывали с помощью этилацетата. Фазы фильтрата разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Концентрат охлаждали до 20°C и кристаллизовали путем добавления диизопропилового эфира. Кристаллы отфильтровывали и промывали с помощью смеси диизопропиловый эфир:ацетон. Фильтрат выпаривали.

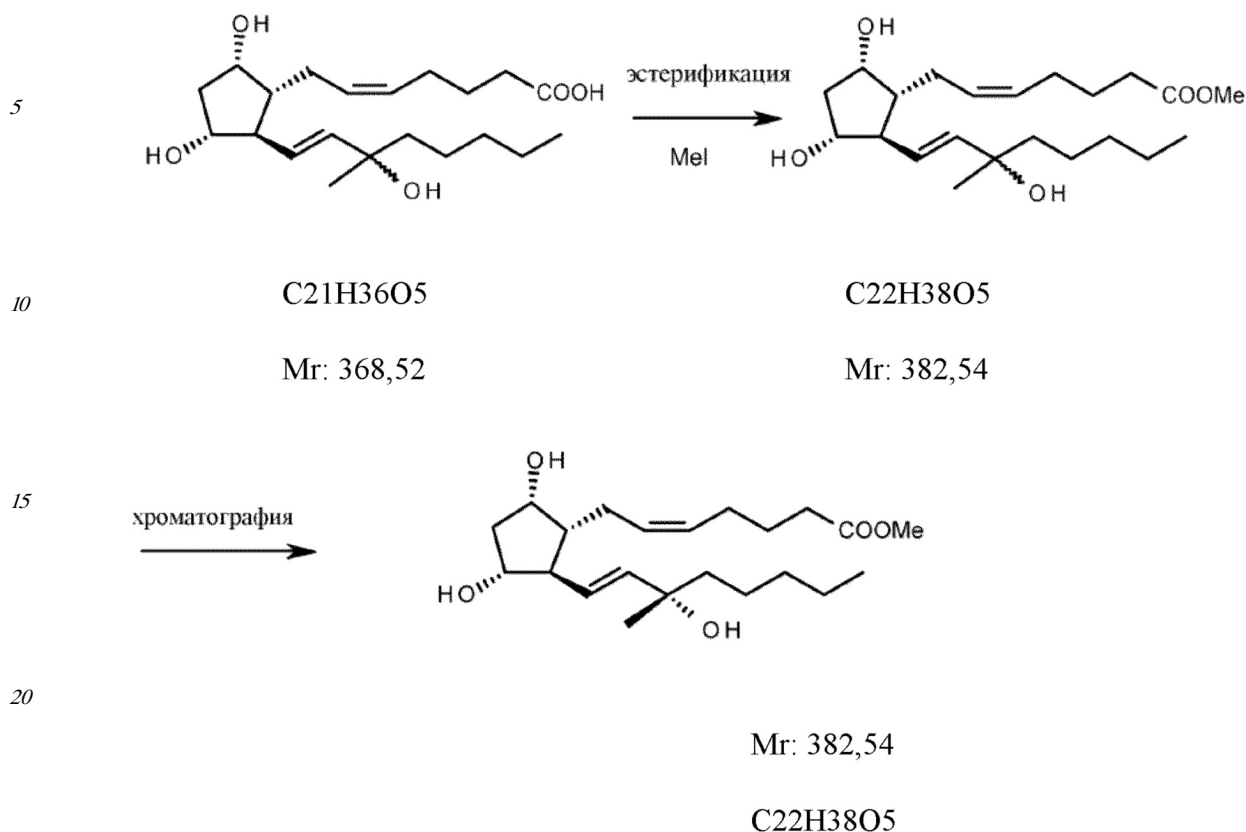
40

Выход: 7,1 кг, (93%).

45

1e1. Сложный метиловый эфир карбопроста

Сложный метиловый эфир (5Z,9α,11α,13E,15S)-15-метил-9,11,15-тригидрокси-проста-5,13-диен-1-карбоновой кислоты



25 7,7 кг неочищенного карбопроста (R,S) растворяли в 28 л дистиллированного ацетона, к раствору добавляли 9 кг карбоната калия и 9,1 кг метилйодида и реакционную смесь перемешивали при 50°C. В конце реакции смесь переносили посредством отсасывания в смесь метил-трет-бутилового эфира и 1 М раствора бисульфата натрия. После перемешивания и осаждения фазы разделяли и водную фазу экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром. Объединенную органическую фазу промывали 1 М раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный продукт: 8 кг (100%).

На основании указанного выше, выход неочищенного сложного метилового эфира карбопроста, рассчитанного для РG-енона, составляет 86%.

35 В начале выпаривания в раствор добавляли 70 мл триэтиламина. Концентрат очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с использованием метил-трет-бутилового эфира:триэтиламина (0,1%), затем смесей метил-трет-бутиловый эфир:ацетон:триэтиламин = 20:1:0,1% для элюирования. Основную фракцию, содержащую эпимеры (R,S) сложного метилового эфира карбопроста выпаривали. Эпимеры разделяли на колонке с силикагелем с использованием смесей дихлорметан:триэтиламин (0,1%) и дихлорметан:ацетон:триэтиламин = 2:1:0,1% для элюирования посредством повторной хроматографии. Между двумя циклами хроматографии колонку с силикагелем регенерировали смесью ацетон:триэтиламин (0,1%) для элюирования, а затем смесью дихлорметан:триэтиламин (0,1%) для элюирования.

45 Основную фракцию выпаривали.

Выход: для сложного метилового эфира карбопроста (VII) 2,35 кг (42%) (с учетом того, что неочищенный сложный метиловый эфир карбопроста содержит эпимеры в соотношении 70:30).

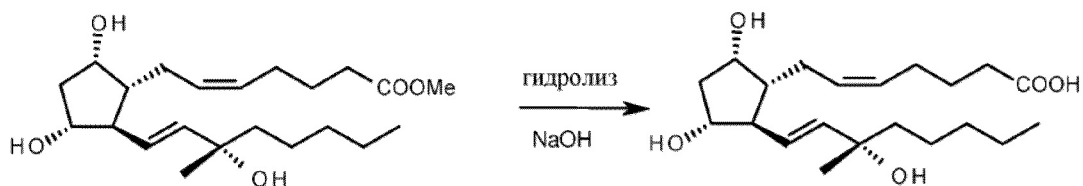
1e2. Альтернативный способ очистки

Неочищенный сложный метиловый эфир карбопроста растворяли в дихлорметане и очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем Chromatorex MB70-40/75 с использованием смесей дихлорметан-ацетон с градиентами = 4:1, 2:1 и затем элюентов на основе ацетона. Фракции, содержащие сложный метиловый эфир карбопроста, исследовали с помощью HPLC, фракции надлежащего качества выпаривали.

Выход: 2,97 кг (57,5%).

1f. Карбопрост

(5Z,9α,11α,13E)-15-метил-9,11,15-тригидрокси-проста-5,13-диен-1-карбоновая кислота)



C₂₂H₃₈O₅

C₂₁H₃₆O₅

Mr: 382,54

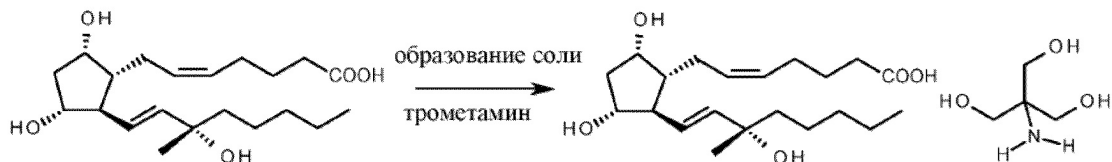
Mr: 368,52

550 г сложного метилового эфира карбопроста растворяли в 5 л дистиллированного метанола и добавляли 5 л 2 н. раствора гидроксида натрия. После завершения гидролиза добавляли воду к реакционной смеси и раствор концентрировали. К концентрированной реакционной смеси добавляли воду и метил-трет-бутиловый эфир, тщательно перемешивали, затем фазы разделяли. К водной фазе добавляли хлорид натрия и метил-трет-бутиловый эфир и pH доводили до 4 с помощью 2 М раствора бисульфата натрия. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью метил-трет-бутилового эфира, органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали.

Выход: 519 г, (98%).

1g. Трометамин карбопроста

Соль (5Z,9α,11α,13E)-15-метил-9,11,15-тригидрокси-проста-5,13-диен-1-карбоновой кислоты, полученной с помощью 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиола



C₂₁H₃₆O₅

C₂₅H₄₇NO₈

Mr: 368,52

Mr: 489,64

509 г карбопроста растворяли в 2,7 л фильтрованного, дистиллированного изопропанола, затем добавляли 170,8 г трометамин и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение прим. 1 часа. Раствор фильтровали и

концентрировали. Добавляли к концентрату изопропанол (фильтрованный, дистиллированный) и ацетон (фильтрованный, дистиллированный). Реакционную смесь перемешивали при 20°C при осаждении кристаллов. К суспензии кристаллов добавляли
 5 фильтрованный, дистиллированный этилацетат, затем фильтрованный, дистиллированный гексан и перемешивание продолжали в течение дополнительного часа. Кристаллы отфильтровывали, промывали с помощью смеси гексан:ацетон:этилацетат и высушивали.

Выход: 593 г, (86%).

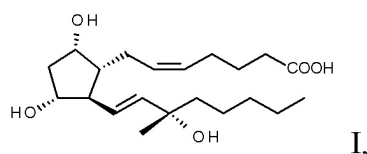
1h. Перекристаллизация трометамин карбопроста

10 500 г трометаминовой соли карбопроста растворяли в фильтрованном, дистиллированном изопропанол. К полученному раствору добавляли по каплям фильтрованный, дистиллированный ацетон при 20°C. После осаждения большинства кристаллов, добавляли этилацетат (фильтрованный, дистиллированный), затем гексан (фильтрованный, дистиллированный) и суспензию кристаллов дополнительно
 15 перемешивали. После прим. 1 часа перемешивания кристаллы отфильтровывали, промывали с помощью смеси гексан:ацетон:этил ацетат и высушивали.

Выход: 480 г, 96%.

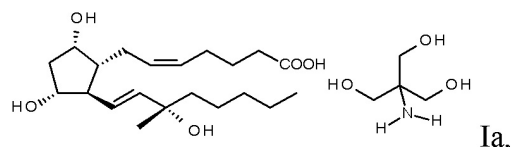
(57) Формула изобретения

1. Способ получения карбопроста формулы I,



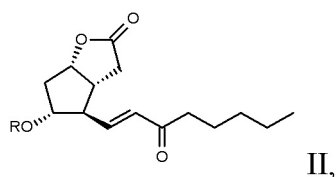
I,

и
 его трометаминовой соли формулы Ia,



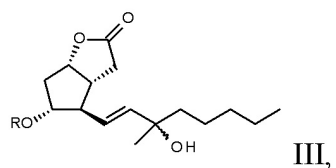
Ia,

посредством селективного алкилирования енона общей формулы II,



II,

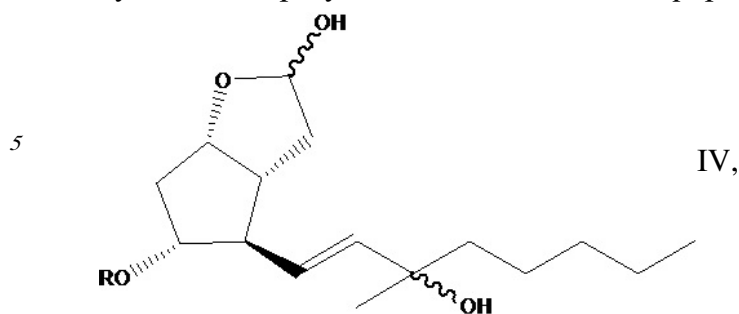
40 где R обозначает защитную группу, посредством восстановления полученного в результате енола общей формулы III,



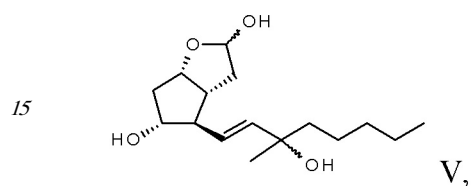
III,

где значение R определено выше, посредством удаления R-защитной группы

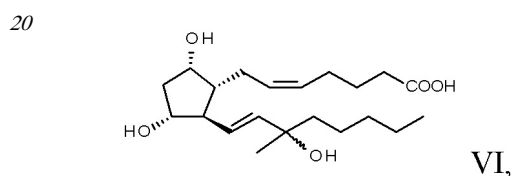
полученного в результате лактола общей формулы IV,



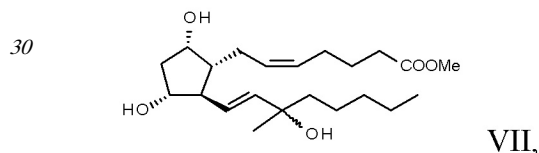
10 посредством осуществления реакции эпимеров формулы V лактола в ходе реакции Виттига,



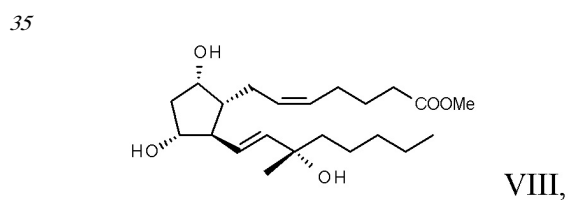
с получением эпимеров формулы VI карбопроста,



25 посредством преобразования эпимеров карбопроста в их сложный метиловый эфир, посредством хроматографического разделения эпимеров формулы VII сложного метилового эфира,



посредством гидролиза эпимера формулы VIII,



и, если необходимо, посредством получения трометиновой соли карбопроста, предусматривающий, что

- селективное алкилирование осуществляют в присутствии хирального вспомогательного средства в апротонном органическом растворителе с реактивом
- 45 Гриньяра,
- хроматографию осуществляют посредством гравитационной хроматографии на силикагеле,
- трометиновую соль получают путем применения твердого трометинового

основания и

- элюент, применяемый для гравитационной хроматографии на силикагеле, содержит основание или в ходе гравитационной хроматографии на силикагеле применяют слабоосновный силикагель.

5 2. Способ по п. 1, предусматривающий, что в качестве реактива Гриньяра применяют хлорметилмагний или бромметилмагний, предпочтительно бромметилмагний.

3. Способ по п. 2, предусматривающий, что применяют бромметилмагний в количестве 3-4 молярных эквивалентов, предпочтительно 3,5 молярного эквивалента.

4. Способ по п. 1, предусматривающий, что в качестве хирального вспомогательного средства используют материал на основе образующего комплекс хирального
10 вспомогательного средства.

5. Способ по п. 4, предусматривающий, что в качестве материала на основе образующего комплекс хирального вспомогательного средства применяют (S)-таддол.

6. Способ по п. 5, предусматривающий, что (S)-таддол применяют в количестве 1
15 молярного эквивалента.

7. Способ по п. 1, предусматривающий, что в качестве R-защитной группы применяют эфирную, силлэфирную, бензильную, замещенную бензильную или ацильную группы.

8. Способ по п. 7, предусматривающий, что в качестве R-защитной группы применяют п-фенилбензоильную группу.

9. Способ по п. 1, предусматривающий, что в качестве апротонного органического растворителя применяют эфиры, такие как диэтиловый эфир, метиловый третичный
20 бутиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, диметоксиэтан; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол; галогенированные растворители, такие как дихлорметан, или смеси этих растворителей.

10. Способ по п. 9, предусматривающий, что в качестве растворителя применяют толуол.

11. Способ по п. 1, предусматривающий, что метилирование осуществляют при (-) 80-(-)20°C, предпочтительно при (-)50°C.

12. Способ по п. 1, предусматривающий, что, когда элюент, содержащий основание, применяют для гравитационной хроматографии на силикагеле, применяют основание,
30 органическое основание или аммиак, предпочтительно триэтиламин.

13. Способ по п. 12, предусматривающий, что количество триэтиламина составляет 0,1%.

14. Способ по пп. 12, 13, предусматривающий, что в качестве элюента применяют смесь дихлорметан:триэтиламин или дихлорметан:ацетон:триметиламин.
35

15. Способ по п. 1, предусматривающий, что, когда в ходе гравитационной хроматографии на силикагеле применяют слабоосновный силикагель, элюенты представляют собой смеси с градиентом ацетон-дихлорметан.

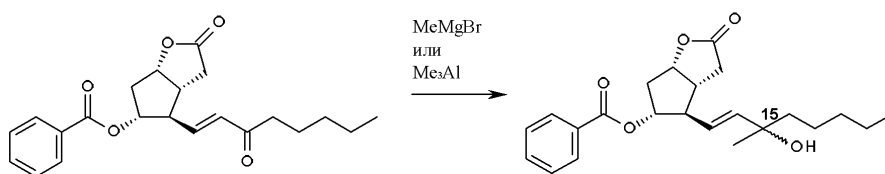
16. Способ по п. 1, предусматривающий, что получение соли осуществляют в
40 полярном органическом растворителе, не содержащем воду.

17. Способ по п. 16, предусматривающий, что в качестве полярного органического растворителя применяют спирты и/или кетоны, предпочтительно изопропиловый спирт и/или ацетон.

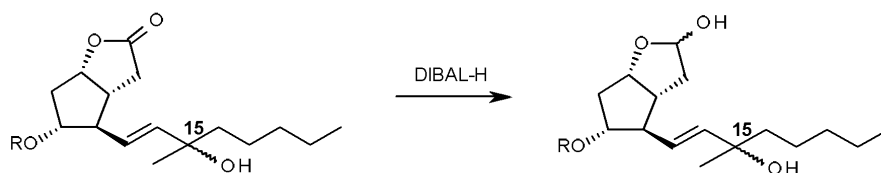
45

1

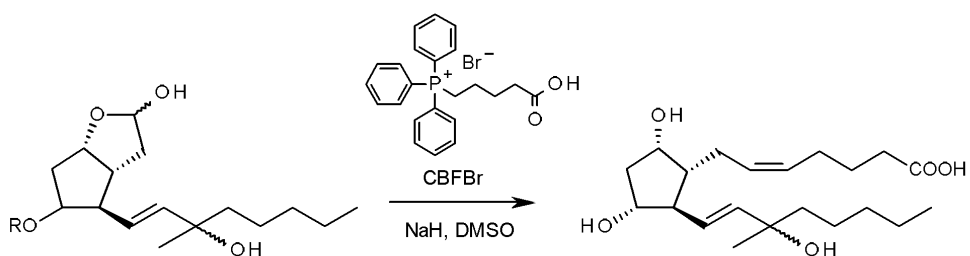
1/5



Фиг. 1



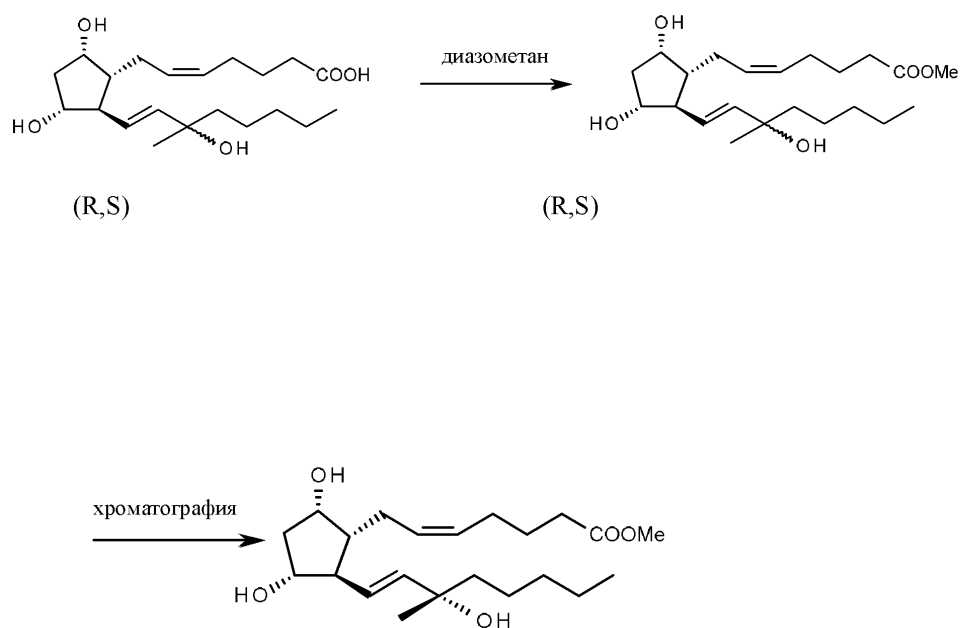
Фиг. 2



Фиг. 3

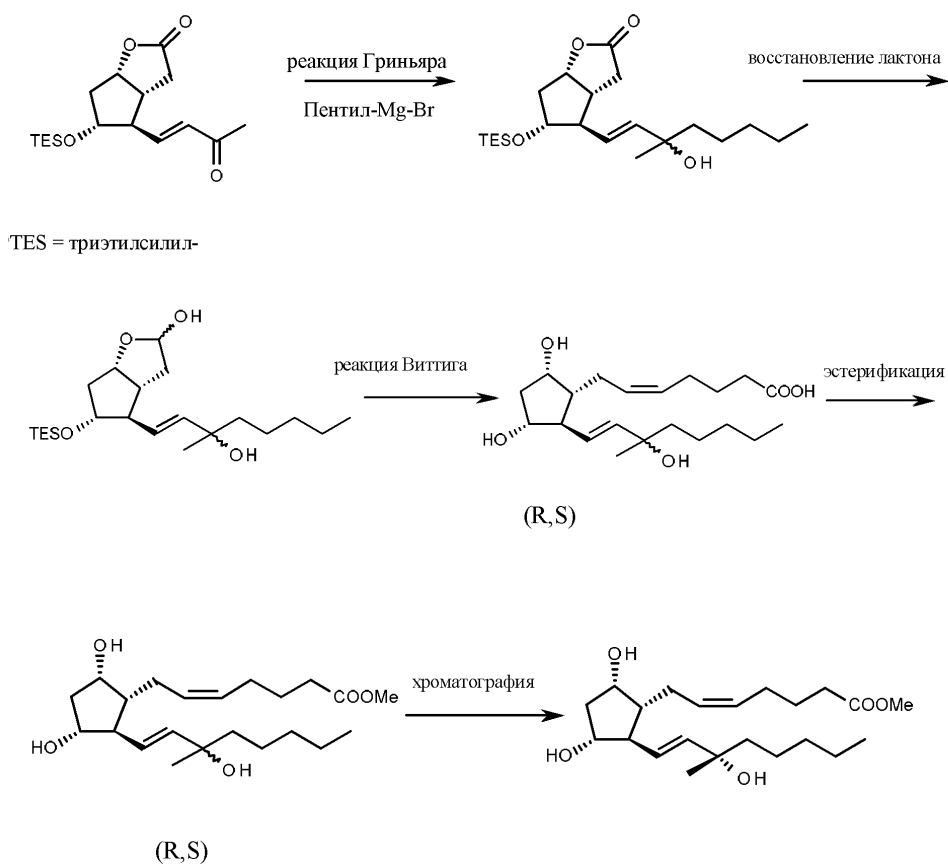
2

2/5



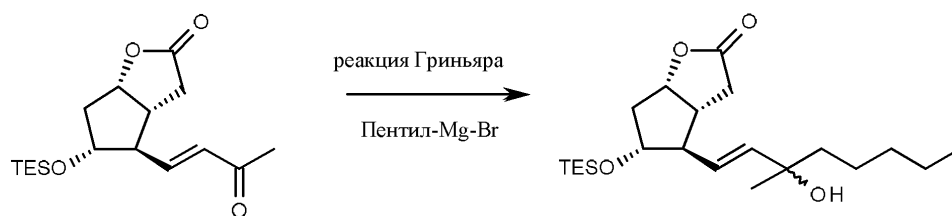
Фиг. 4

3/5

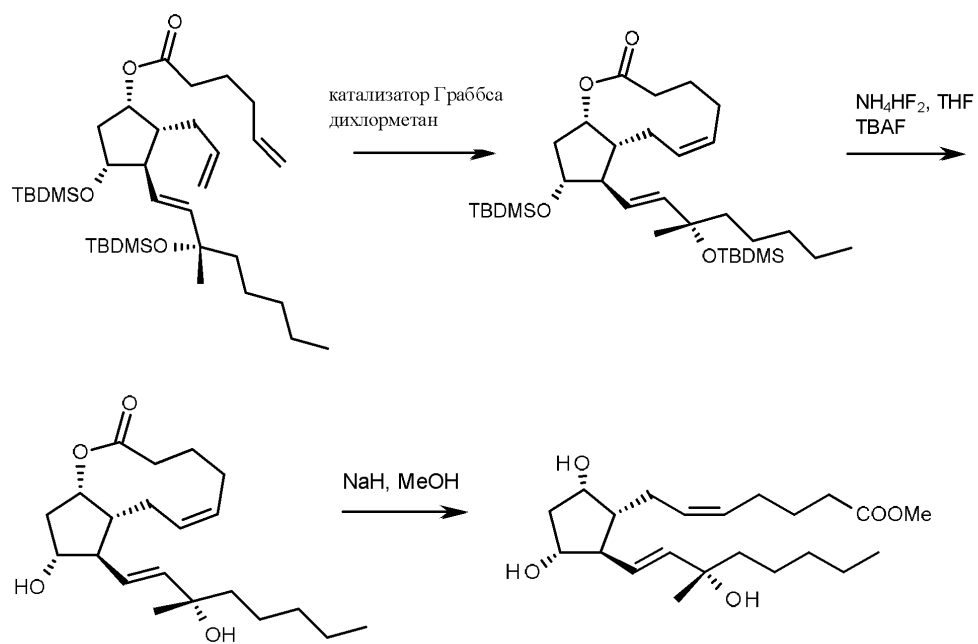


Фиг. 5

4/5

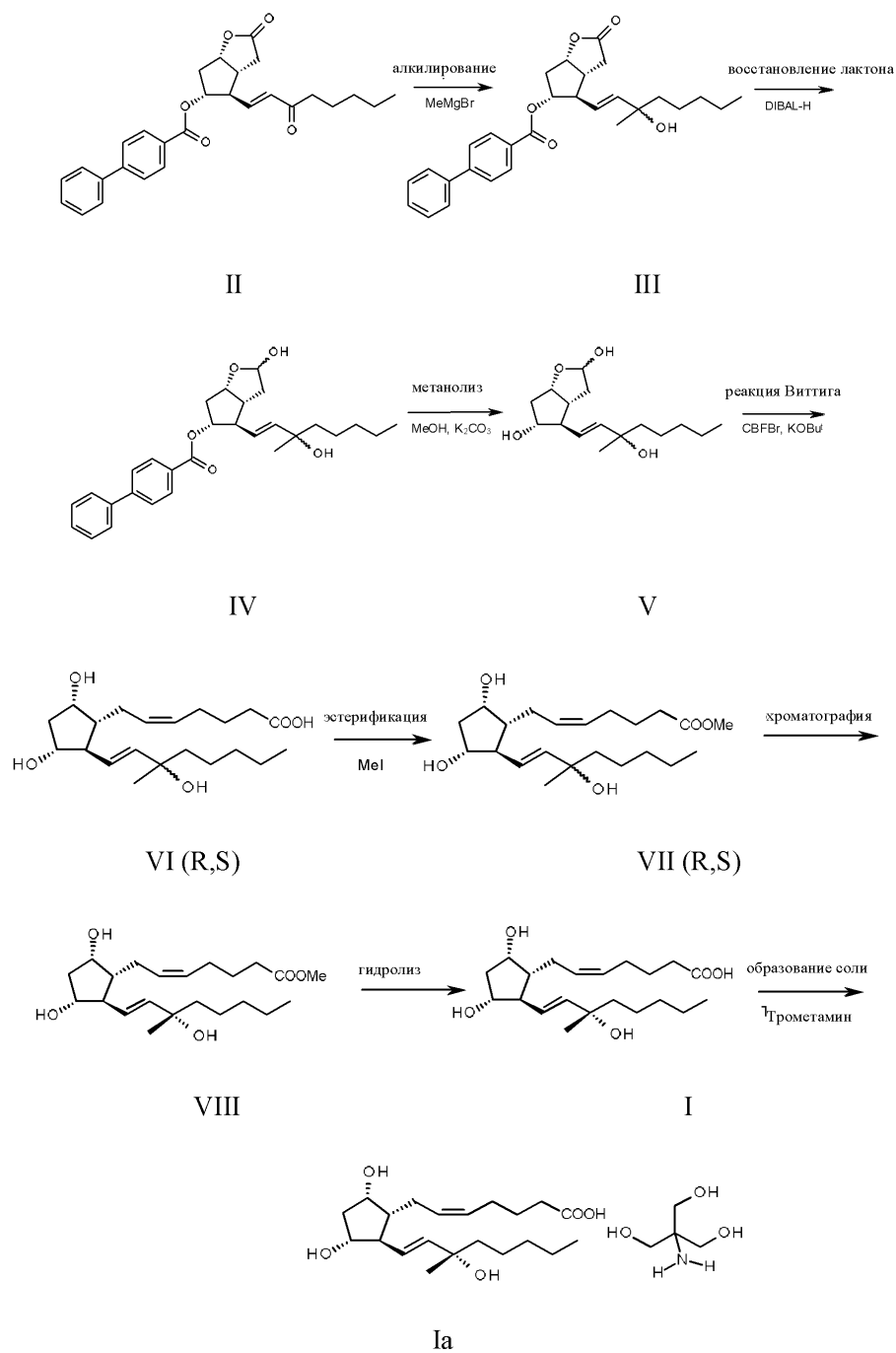


Фиг. 6



Фиг. 7

5/5



Фиг. 8