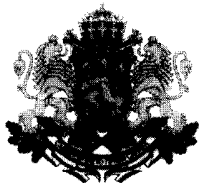


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 97471A  
(51) C07C405/00



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ  
ЗА  
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 97471 (22) Заявено на 23.02.1993 (24) Начало на действие на патента от:	(71) Заявител(и): CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT., ., H-1045 BUDAPEST, TO U. 1-5. ( HU ); PHARMACIA & UPJOHN AKTIEBOLAG, ., S-112 87 STOCKHOLM, . ( SE );
Приоритетни данни	(72) Изобретател(и): IVANICS, JOZSEF ., BUDAPEST ( SE ); SZABO, TIBOR ., BUDAPEST ( SE ); HERMECZ, ISTVAN ., H-1056 Budapest ( HU ); DALMADI, GYULA ., BUDAPEST ( SE ); IVANICS, JOZSEFNE ., BUDAPEST ( SE ); KOVACS, GABORNE ., BUDAPEST ( SE ); BANRAM, RESUL ., UPPSALA ( SE );
(31) 2092 (32) 24.06.1991 (33) HU	(74) Представител по индустриална собственост: Георги Цветанов Перев, 1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 2   24.03.1994 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:  (62) Разделена заявка от рег. №	(86) № на PCT заявка: PCT/ HU92/0 / 0025, 19.06.1992 (87) № и дата на PCT публикация: 93/003 / 29, 07.01.1993

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 13,14-ДИХИДРО-15(R)-17-ФЕНИЛ- 18,19,20-ТРИНОР-PGF ДОЛУ 2 АЛФА ЕСТЕРИ

(57) 1. Метод за получаване на 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF2 естери с обща формула в която R означава наситена или ненаситена с права верига, с разклонена верига или циклична C1-7 алкило ва или фенилова, или бензилова група, характеризиращ се с това, че включва редуциране на оксогрупата в страничната верига на съединение с формула превръщане на получения 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипент-1'-енил]-5-(4'-фенилбензоксил-окси)-2H-циклопента[b]фуран с формула чрез хидриране до 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'фенилбен зоилокси)-2H-циклопента[b]фуран с формула редуциране на посоченото съединение с формула V до 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-хидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2H-циклопент а[b]фуран с формула отстранявайки защитната група от посоченото съединение с формула IV, за да се получи 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-2H-

BG 97471A

циклопента[b]фуран с формула следващо превръщане на посоченото съединение с формула III до 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF2 с формула чрез използване на 4-карбоксибутил-трифенилфосфониев халогенид и накрая превръщане на съединението с формула II със съединение с формула R - X в която R има посоченото значение, X означава халоген, сулфат, мезил, тозил или всяка друга подходяща група в 13,14 дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF2 естери с обща формула I.

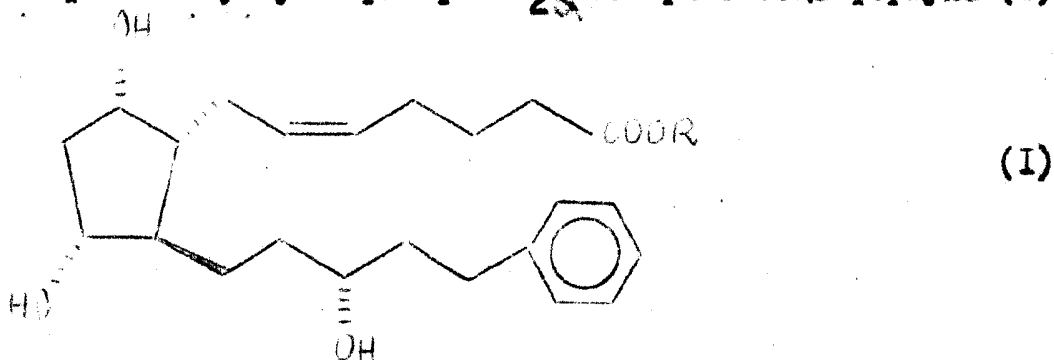
14 претенции, 0

23/92-ГР

23.02.92

МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 13,14-ДИХИДРО-  
15(E)-17-ФЕНИЛ-18,19,20-ТРИНОР-РСТ<sub>2</sub> ЭСТЕРИ

Изобретението се отнася до нов метод за получаване на 13,14-дихидро-  
ро-15(E)-17-фенил-18,19,20-тринор-РСТ<sub>2</sub> естери с обща формула (I)



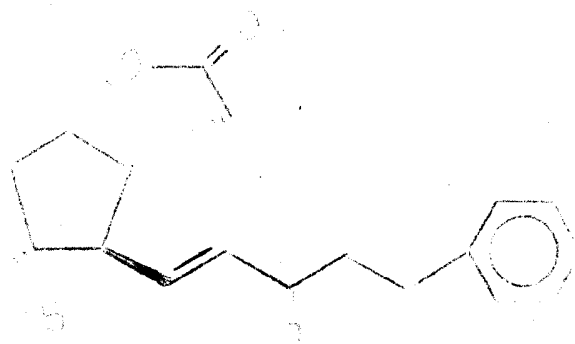
в която R означава наситена или ненаситена правоверижна, с разклонена  
верига или циклична C<sub>1-7</sub> алкилова, фенолова или бензилова група.

Известно е, че много простагландинови производни, когато се при-  
ложат външно, намаляват вътрешното налягане в окото, т.е. те са полез-  
ни при лечението на глаукома /1/ и /2/. Простагландинови производни,  
които притежават особено добър ефект са описани в /3/. От тях съедине-  
нието с формула (I) е доказало особено ценните си качества. Метод за  
синтеза на съединението с формула (I) е описан в /3/.

Задача на настоящето изобретение е да се създаде подобрен метод

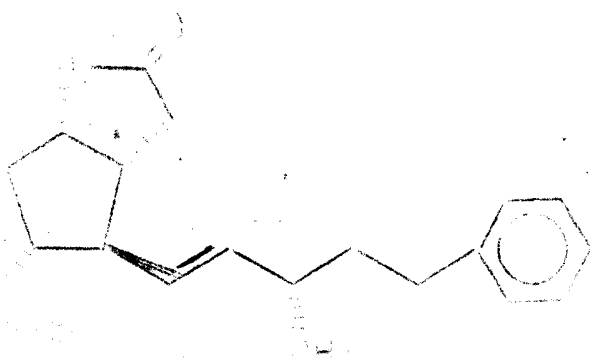
за синтеза приложим при производството на съединението с формула (I), който дава добър добив, съединението се получава с желаната чистота и метода да е приложим при голямощабно производство.

Намерено бе, че съединението с формула (I) се получава с добра чистота и добив чрез редуциране на оксо-групата в страничната верига на съединение с формула (VII)



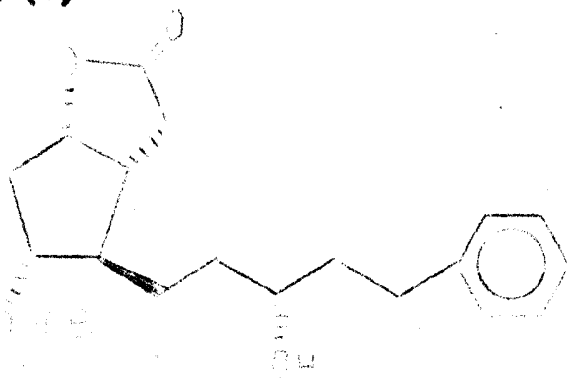
(VII)

трансформиране на получения 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4-/5°-фенил-3°(E)-хидроксипент-1°-енил/-5-(4°-фенилбензоилокси)-2H-циклопента /1°/фуран с формула (VI)



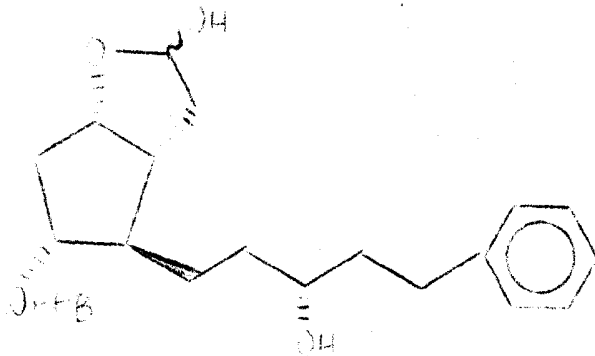
(VI)

чрез хидриране в 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4-/5°-фенил-3°(E)-хидрокси-1°-пентил/-5-(4°-фенилбензоилокси)-2H-циклопента /1°/фуран с формула (V)

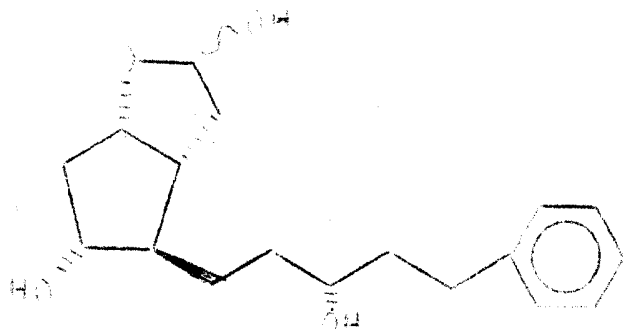


(V)

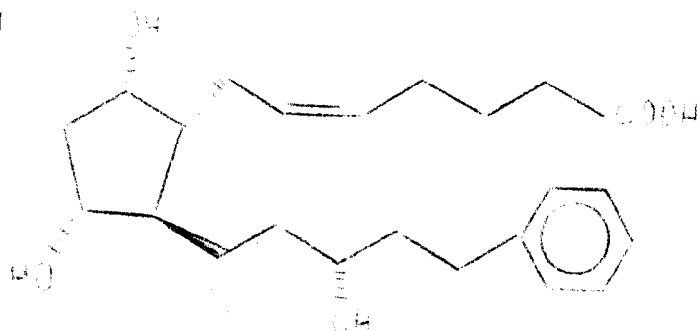
редуциране на съединението с формула (V) до 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-хидрокси-4-/5°-фенил-3°(E)-хидрокси-1°-пентил-/5-(4°-фенилбензоилокси)-2H-циклопента/фурани с формула (IV),



отстраняване на защитната група от съединението с формула (IV) за да се получи 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-/5°-фенил-3°(E)-хидрокси-1°-пентил-/2H-циклопента/фурани с формула (III)



след това трансформиране на съединението с формула (III) за да се получи 13,14-дихидро-15(E)-17-фенил-18,19,20-тринор-PCF<sub>2</sub> с формула (II)



чрез използване на 4-карбоксибутил-трифенилфосфониев халогенид и най-накрая, трансформиране на съединението с формула (II) със съединение с обща формула E-X, в която E има значенията посочени по-горе, X означава-

ва халоген, сулфат, мезил, тозилат или всяка друга подходяща група, и 13,14-дихидро-15(E)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF<sub>2</sub> естер с обща формула (I).

Съединението с формула (VII) се получава от фенилфосфониеви соли и 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4-(5<sup>o</sup>-фенил-3-оксопент-1<sup>o</sup>-енил)-5-(4<sup>o</sup>-фенилбензоилокси)-2H-циклопента/фуран, което е известно простагландиново нехидно съединение и може да се получи например съгласно патента на САЩ № 3 778 450. Другите използвани реактиви са търговски продукти и могат да се доставят.

Редуцирането на съединението с формула (VII) в съединение с формула (VI) се провежда при използване на известни реактиви подходящи за редуциране на енони, особено такива описани в химическата литература за простагландини, например при използването на литиев три(сек-бутил) боров хидрид или натриев боров хидрид /J. Am. Chem. Soc. 94, 8616 (1972); J. Am. Chem. Soc. 106, 6717 (1984)/.

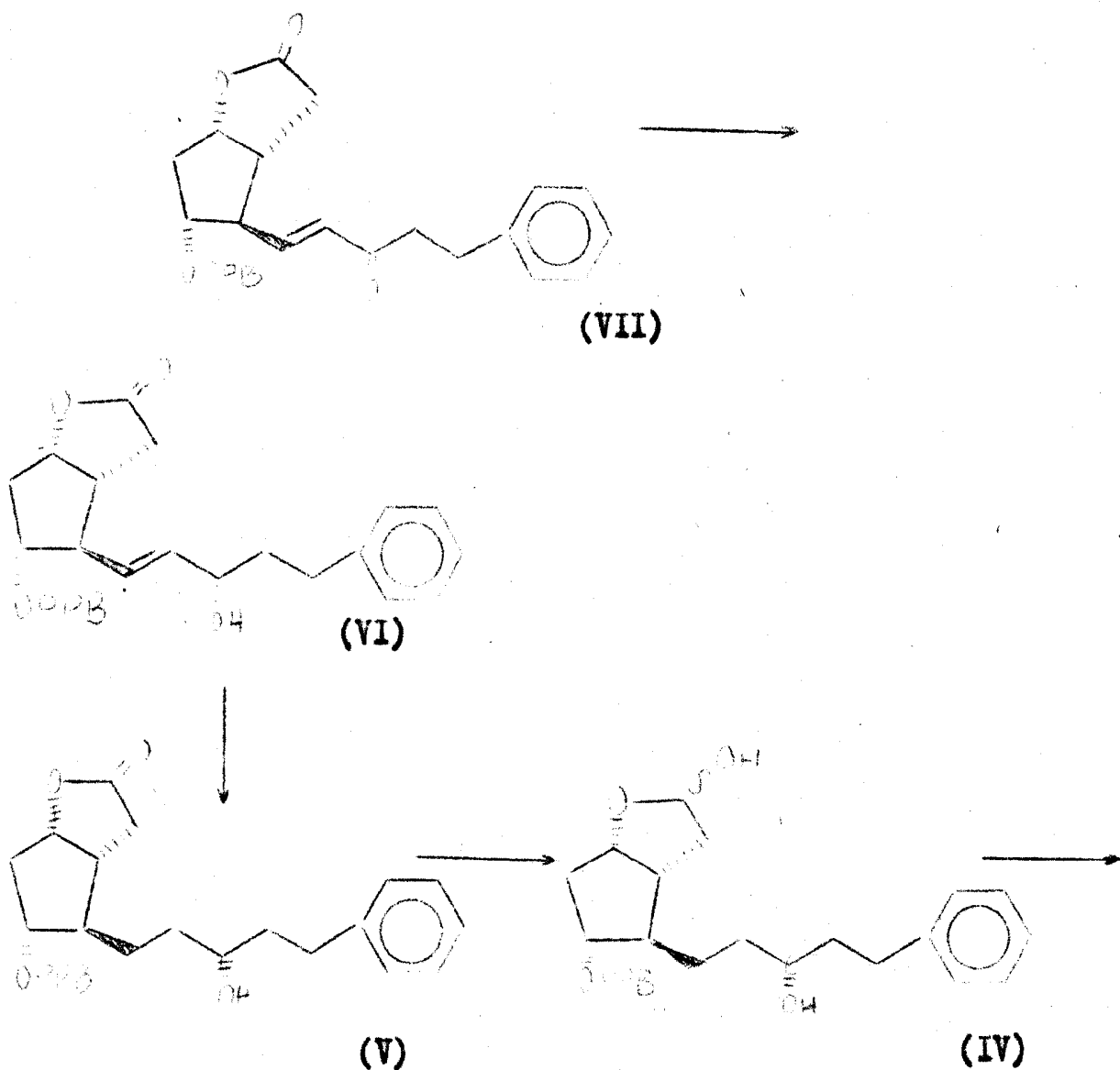
Трансформирането на съединение с формула (VI) в съединение с формула (V) може да се осъществи в присъствието на катализатор използван за хидриране, например паладий върху въглен или родий върху въглен, и за предпочитане паладий върху въглен, в присъствието на база или натриеви соли като натриева основа или натриев нитрит.

Трансформирането на съединение с формула (III) в съединение с формула (II) може да се проведе чрез използване на комбинации от различни условия (база, разтворител и други подобни) използвани обикновено при реакцията на Витиг. Предпочита се като база да се използва натриев амилкалнев терц.бутилат, натриев хидрид или бутиллитий, а като разтворител диглици, диметилсулфоксид, диметилтетрахидрофуран или тетраhydroфуран.

Трансформирането на съединението с формула (V) в съединение с формула (IV) и след това трансформиране на съединение с формула (IV) в продукт с формула (III) може да се постигне без да се изолира съедине-

нието с формула (IV), също така при съответно подобрени условия. За специалистите работещи в тази област е очевидно, че разработения съгласно изобретението метод може да се използва и когато съединенията с формули (II - VII) както и това с обща формула (I) съдържа и други заместители. Поради това, тези методи попадат също в обхвата на изобретението.

На схема I е представен нашия метод цялостно:







селина (5 мл) в диметилсулфонейд.

След това реакционната смес се бърка при 20 - 22° С в продължение на два часа. Междувременно при бъркане и при температура 45° С трифенил-(4-фенил-3-оксобутил)-фосфониев йодид (27.3 г, 50 ммола) се смесва с 5 М разтвор на калциева основа (10 мл) в толуол (250 мл). Бъркането продължава 90 минути при което се получава разтвор. Разтворът се промива три пъти с по 100 мл вода при температура 45 - 50° С до неутрално толуолът (45 мл) се отстранява от разтвора при намалено налягане. Остатъчният разтвор се прибавя към горната реакционна смес със скорост така че температурата ѝ да не е по-висока от 30° С. След два часа разтворът се нагрява до 35° С. След един час се прибавя концентрирана хлороводородна киселина (4 мл) разтворена във вода (30 мл) и отново се бърка още един час. Образованата утайка се отстранява чрез филтруване, филтратът се промива с толуол и толуоловите промивки се промиват с вода (150 мл) четири пъти с наситен разтвор на натриев хлорид (30 мл), сушат се над безводен натриев сулфат и чрез изпаряване се концентрират до 350 мл.

Горният разтвор се прехвърля в колона съдържаща силикагел (135 г) и толуол и се едуира при използването на смес 5 : 1 от толуол и етилацетат. След като се изпари разтворът се получава тъмно кафяв остатък (21 г), който се разтваря във врящ метанол (840 мл). Разтворът се охлажда до 0° С, утайката се филтрува и се промива със студен метанол (30 мл). Полученият продукт се суши при стайна температура за да даде съединението от заглавието с формула (VII) под формата на бяла твърда маса с добив 12.0 г (48.7 % и т.т. 129 - 130° С,  $n_D^{20} = 1.450$  (C=1, етилацетат).

#### ПРИМЕР 2

Получаване на 3,3а, 4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-(5-фенил-3-оксо-пент-1-енил)-5-(4-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента/г/фуран (съединение с формула VII)

а) Към разтвор на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-хидрокси-метил-5-(4-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента/а/фуран (27 кг) в толуол (165 л), охладен до 17° С се прибавя дициклохексилкарбодимид (ДСС) (27 кг), фосфорна киселина в диметилсулфоксид (ДМСО) 1 моларен разтвор (12 л). Температурата на реакционната смес се поддържа под 25° С. След 60 минути, в интервал от по 60 минути се прибавят следните реактиви в посочената последователност: фосфорна киселина в диметилсулфоксид 1 моларен разтвор (6 л), дициклохексилкарбодимид (13.5 кг), фосфорна киселина в ДМСО 1 моларен разтвор (6 л). Реакционната смес се бърка и при 20 - 25° С допълнително още 7 часа като реакцията се проследява чрез тънкослойна хроматография.

тънкослойна хроматография R<sub>f</sub> = 0.32 (силикагел, етилацетат:толуол)

(силикагел, толуол-етилацетат-

оцетна киселина : 30:15:2)

б) Трифенил-2-оксо-4-фенилбутилфосфониев йодид (38.4 кг), калиева основа (5 кг) във вода (105 л), толуол (210 л) и дихлорметан (90 л) се бъркат енергично в продължение на три часа след което се прибавя натриев хлорид (5 кг). Органичният слой се отделя и промива с наситен воден разтвор на натриев хлорид (3 x 113 л), суши се над натриев сулфат, концентрира се под вакуум до 70 л и този разтвор се прибавя към разтвора приготвен по метода описан в частта а) на този пример с такава скорост, че температурата на реакционната смес да не е по-висока от 25° С. След 7 часа разтворът се охлажда до 18° С като се контролира непрекъснато чрез тънкослойна хроматография. Прибавя се разтвор на концентрирана хлороводородна киселина (6 л) във вода (45 л) и сместа се бърка един час. Утайката се отстранява чрез филтруване, промива се с толуол (2 x 45 л + 2 x 23 л). Органичният слой се промива с вода (225 л) и с наситен разтвор на натриев хлорид (4 x 45 л), водният разтвор се екстрахира с толуол (2 x 23 + 1 x 30 л), органичните слоеве се събират и сушат с натриев сулфат (15 кг).

Органичният слой се филтрува, промива се с толуол (2 x 15 л) и се изпарява във вакуум до 85 л. Прибавя се метанол (240 л), охлажда се до 0° С, филтрува се, промива се с метанол:толуол 9:1 (49 л) и метанол (98 + 60 л) за да се получи бял кристален продукт с т.т. 129 - 130 °С (добив 19.4 кг, 52.7 %),  $n_D^{20} = -116^{\circ}$  (С = 1.26,  $C_{17}H_{19}NO$ ).

### ПРИМЕР 3

Получаване на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4- $\beta$ -фенил-3 $\alpha$ -(Е)-хидроксицент-1 $\alpha$ -енил/-5-(4 $\alpha$ -фенил-бензо-илокси)-2Н-циклопента/у/фуран (съединение с формула VI)

Смес от 1.04 М литиев-три(сек-бутил)-боров хидрид (418 мл, 0.434 мола) в разтвор на тетраhydroфуран и сух диетилетер (420 мл) се охлажда до -130°С. Съединението с формула (VII) (200 г) се разтваря в тетраhydroфуран (1000 мл) и диетилетер (900 мл), охлажда се до -130° С и се прибавя към горния разтвор на боровия хидрид в продължение на една минута. След 5 минути реакционната смес се излива в смес от вода (5.5 л, 2 М разтвор на натриев сулфат (250 мл) и наситен разтвор на сол (500 мл) и се бърка при стайна температура 15 минути. Разтворът се промива последователно с вода (2 л), етилацетат (1 л) и два пъти с порции от по 200 мл наситен разтвор на сол, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява при намалено налягане. Полученият течен остатък се прехвърля в колона съдържаща силикагел (5 кг). След елуиране със смес 7 : 1 от метилхлорид и етилацетат и прекристализиране в смес от етилацетат (80 мл), дивопропилетер (160 мл) и хексан (80 мл) се получава бял кристален продукт от съединението от заглавието с формула (VI) 69.7 г с т.т. 129 - 130° С  $n_D^{20} = -108^{\circ}$  (С = 1, етилацетат).

### ПРИМЕР 4

Получаване на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4- $\beta$ -фенил-3 $\alpha$ -(Е)-хидроксицент-1 $\alpha$ -енил/-5-(4 $\alpha$ -фенил-бензо-илокси)-2Н-циклопента/у/фуран (съединение с формула VI)

Към суспензия на енона с формула (VI1) (19.3 кг) в метанол (4.5 л) и хлороформ (200 л) при бъркане и охлаждане до  $-3$  до  $-5^{\circ}\text{C}$  се прибавя натриев борохидрид (2.38 кг) (реакцията се проследява с тънкослойна хроматография). Реакционната смес се излива във вода (20 л) и се прибавя концентрирана хлороводородна киселина (12.6 л). Сместа се суши върху силикагел (30 кг), филтрува се, промива се с хлороформ (60 + 30 л). Органичният слой се концентрира до 60 л и се хроматографира върху две колони. И двете колони са запълнени със силикагел (135 кг) и толуол (300 л). Като елуент се използва последователно и при двете колони толуол : етилацетат 666 л : 133 л + (250 л : 150 л) и след това етилацетат. Фракцията V (410 л) се концентрира под вакуум до 35 л. Към остатъка се прибавя димзопропилетер (90 л), охлажда се до  $0^{\circ}\text{C}$  /  $-5^{\circ}\text{C}$  и се бърка в продължение на един час. Бялият кристален продукт се филтрува и се промива с димзопропилетер - етилацетат 3:1 (16 л). Добив 7.38 кг (38 %). Тънкослойна хроматография:  $R_f = 0.5$  (силикагел; етилацетат) (0.36 / етилацетат; хексан 1:1 /  $R_N$  / = -101.59 ( $C = 0.69 \text{ CH}_2\text{Cl}$ )).

#### ПРИМЕР 5

Получаване на 3,3a, 4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4-5-фенил-3\*(E)-хидрокси-1-пентил/-5-(4-фенил-бензоилокси)-2H-циклопента/с/фуран (съединение с формула V)

Към разтвор на 3,3a, 4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4-5-фенил-3\*(E)-хидрокси-1-пентил/-5-(4-фенил-бензоилокси)-2H-циклопента/с/фуран (70 г, 144 ммол) в етанол (2 л) при  $18 - 20^{\circ}\text{C}$  се прибавят катализатор палاديум върху въглен (7.0 г) и натриев нитрит (3.5 г, 50 ммол) под формата на суспензия във вода (100 мл). Сместа се бърка в атмосфера на водород с налягане 5 бара в продължение на 90 минути, след това катализаторът се отфилтрува, прибавя се 1 моларен разтвор на хлороводородна киселина (100 мл) и сместа се бърка при стайна температура 1 час. След като разтворителя се отстрани при намалено налягане, маслообразния остатък се разтваря в етилацетат (700 мл).

Водната фаза се екстрахира два пъти с етилацетат с порции от по 200 мл и събраният етилацетатен разтвор се промива двукратно с порции от по 100 мл наситен разтвор на сол. След като се суши над безводен натриев сулфат и изпаряване на разтворителя, съединението от заглавието с формула (V) се получава като маслообразен остатък с добив 95 % и  $E_d$  стойност 0.23 (система за проявяване хексан/етилацетат 1:1),  $n_D^{20} = -66^{\circ}$  (C=1, етилацетат). ИЧ спектър заснет на Цайс Спекорд М-80 тип спектрометър) ( $KBr, cm^{-1}$ ): 3500 (ОН), 3020 (СН ароматна), 2940, 2860 (СН алифатна), 1770, 1710 (C=O), 1610, 1500 (ароматни пръстенни вибрации), 1290, 1190, 1100 (C-O-C), 850 (p-субституирана ароматна група), 750, 700 (моносубституирана ароматна група).

#### ПРИМЕР 6

Получаване на 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4- $\beta$ -фенил-3 $\alpha$ -(E)-хидроксим-1 $\alpha$ -пентил-5-(4 $\alpha$ -фенил-бензоилокси)-2H-имидоциклопента/c/фуран (съединение с формула V)

Към разтвор на съединението с формула (VI) (7.2 кг) в абсолютен етанол (200 л) и при температура 15 - 20 $^{\circ}$  C се прибавя суспензия от 10 % паледиум върху въглен (1.4 кг) и натриев нитрит (0.72 кг) във вода (36 л). Разтворът се бърка в атмосфера на водород (1200 ml) в продължение на 3 часа като процеса се проследява чрез тънкослойна хроматография. Прибавя се 2 моларен разтвор на хлороводородна киселина (105 л) и се бърка при стайна температура 1 час. Катализаторът се отстранява чрез филтруване, промива се с абсолютен етанол (20 л). Разтворителят се отстранява под вакуум като се концентрира до 50 л. Получаващото се масло се разтваря в толуол (140 л), промива се с наситен разтвор на сол 15% (3 x 30 л). Водната фаза се промива с толуол (20 л). Събраните органични екстракти се сушат над натриев сулфат (10 кг) и натриев бикарбонат (0.5 кг) и се филтруват. Утайката се промива с толуол (30 л). Разтворителят се отстранява под вакуум до остатък от 90 л който се използва директно за следващия етап. Остатъкът съдържа съединението с формула

(7.03 кг, 96.7 %).



ПРИМЕР 7

Получаване на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-хидрокси-4-  
/5°-фенил-3°(R)-хидрокси-1°-пентил/-5-(4°-фенилбензо-  
илокси)-2Н-циклопента/т/фуран (съединение с формула IV)

След разтваряне на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-/5°-фенил-3°  
(R)-хидрокси-1°-пентил/-5-(4°-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента/т/фуран  
(65.7 г, 135 ммола) в сух тетраhydroфуран (330 мл) се прибавя на капки  
при температура между -65<sup>0</sup>С и -75<sup>0</sup>С диизобутилалуминиев хидрид (150 и  
297 ммола) в разтвор на сух хексан (150 мл). Реакционната смес се бърка  
10 минути и се налива в смес от вода (1 л) и 2 моларен разтвор на нат-  
риев бисулфат (500 мл) и се бърка 30 минути. Разтворът се промива с  
етилацетат (1 л) и след това двукратно с по 500 мл и събраната органич-  
на фаза се промива два пъти с порции от по 200 мл солев разтвор. Орга-  
ничната фаза се изпарява под намалено налягане при което се получава и  
маслообразен остатък от продукта от заглавието с формула (IV), който  
се използва в следващия етап без пещистване,  $R_2 = 0.25$  (бензол/етилаце-  
тат 1 : 1).

ПРИМЕР 8

Получаване на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-хидрокси-4-  
/5°-фенил-3°(R)-хидрокси-1°-пентил/-5-(4°-фенил-бен-  
зоилокси)-2Н-циклопента/т/фуран (съединение с формула IV)

Разтвор на диизобутилалуминиев хидрид (ДИБАЛ) (9.1 кг) в сух толу-  
ол (31 л) се прибавя към разтвор на съединението с формула (V) (6.8 кг  
в толуол (70 л) при бъркане и температура -72 до -80<sup>0</sup>С. След 1 час  
при проследяване на процеса чрез тънкослойна хроматография се прибавя  
етилацетат (5 л) и след това натриев бисулфат 1 М (240 л). Органичният  
слой се отделя и се суши върху натриев сулфат (9 кг), филтрува се и  
се промива с толуол; етилацетат (5 л : 5 л). Водният слой се промива с  
етилацетат (3 x 35 л). Събраните органични слоеве се сушат над натриев

сулфат (9 кг), филтрузат се и се промиват с толуол : етилацетат 1 : 1 (40 л). Органичните слоеве се събират и се прибавя толуол (100 л) и триетиламин (0.5 л) за стабилизиране на триола. Разтворът на триола се хроматографира върху силикагел (34 кг) зареден с толуол (60 л), като за елуент се използват толуол : етилацетат (1:1) (400 л) и етилацетат (560 л) респективно. Събират се следните фракции в следната последователност: фракция I (50 л), фракции II и III (всяка по 400 л), фракция IV (230 л). Фракция III е богата на желания продукт. Разтворителят се отстранява под вакуум. Към остатъка (20 л) се прибавя диметропилов етер (ДИПЕ) (65 л) и се охлажда до 0° С. Образува се утайка, която се филтрува и промива с ДИПЕ : етилацетат 3:2 (2 x 10 л) за да се получи бял кристален продукт с добив 2.8 кг (63.1 %). Излишък от ДИБАЛ се използва за да се отстрани РРВ при редуциране на съединението с формула (V) в съединение с формула (IV).

#### ПРИМЕР 9

Получаване на 3,3а, 4, 5, 6, 6а-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-5-фенил-3°(E)-хидрокси-1°-пентил/-2H-циклопента/1/-фуран (съединение с формула III)

Смес съдържаща 3,3а, 4, 5, 6, 6а-хексахидро-2-хидрокси-4-5-фенил-3°(E)-хидрокси-1°-пентил/-5-(4°-фенилбензоилокси)-2H-циклопента/1/-фуран (65.2 г, 133.4 ммола), калиев карбонат (19.0 г, 133.4 ммола) и метанол (330 мл) се бърка при 40 - 45°С 5 часа, след това се охлажда до 0° С и стойността на рН се наглася до 7 - 8 чрез бавно прибавяне на 1 N разтвор на фосфорна киселина. След отфилтруване на утайката, филтратът се промива два пъти с порции от по 70 мл вода и след това два пъти със смес от 2 : 1 метанол (30 мл) и вода.

След като се прибави наситен разтвор на сол към филтрата и се екстрахира четири пъти с порции от по 250 мл етилацетат, събраните органични слоеве се промиват със солев разтвор, сушат се и се изпаряват под намалено налягане. Получената твърда маса се изпарява под нама-

лено налягане. Получената твърда маса се разтваря в етилацетат (100 мл при 60° С, прибавят се 100 мл дивозпропилов етер към разтвора, охлажда се до стайна температура и бавно се прибавя хексан (200 мл). След като сместа се бърка при 0°С, образуваните кристали се отфильтроват, промиват се два пъти със смес от 2 : 1 дивозпропилов етер и етилацетат (порции от по 30 мл всяка) и се суши за да се получи съединението от заглавието под формата на бели кристали с формула (III) (35.93 г. 87.9 %) с т.т. 103 - 106° С / $\alpha/\mu = -47^\circ$  (С = 1, етилацетат).

ИЧ спектър (заснет на Цайс Спексрд тип М-80 спектрометър) (КВг, см<sup>-1</sup>): 3380 (ОН), 3030 (СН ароматна), 2980, 2960, 2920, 2860 (СН алифатна), 1600, 1590, 1570, 1500 (ароматни пръстенини вибрации), 1090 (С-О-С), 1000 /С-О-(Н)/, 750, 700 (меносубституирана ароматна група).

<sup>1</sup>Н-ЯМР спектър (заснет на апарат на Брукнер VVP 80, CDCl<sub>3</sub>, TMS стандарт,  $\tau$  ppm): 7.23 (s, 8H, aromatic H), 5.64, 5.51 (d, 1H, 3-H), 4.63 (m, 1H, 1-H), 3.90 (1H, 7-H), 3.60 (1H, 3'-H).

Продуктът представлява 1 : 1 смес на екзо и ендо изомери.

#### ПРИМЕР 10

Получаване на 13,14-дихидро-15(Н)-17-фенил-18,19,20-тринор-РСГ<sub>2</sub> (съединение с формула II)

4-карбоксибутил-трифенилфосфониев бромид (147.2 г, 3.32 ммола) и калиев терц-бутоксид (186 г, 1.66 ммола) се прибавят към разтвор на 3,3a, 4,5,6,6a-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-<sup>5</sup>-фенил-3<sup>o</sup>(Н)-хидрокси-1<sup>o</sup>-пентил/-2Н-циклопента/b/фуран (33.9 г, 110.7 ммола) /съединение с формула (III)/ в тетраhydroфуран (500 мл) и разтворът се охлажда до -25°С. Сместа се бърка първо при -20°С и след това при 0°С общо 6 часа. След това рН се наглася на 8 - 9 чрез прибавяне на 2 М разтвор на натриев бисулфат и тетраhydroфуранът се отдестилира под намалено налягане. След като към остатъка се прибави вода (200 мл), сместа се охлажда до стайна температура, утайката се отфильтрова и се промива два пъти с наситен разтвор на натриев бисулфат с порции от по 200 мл и



след това два пъти с вода (по 100 мл). Събраните водни фази се промиват два пъти с метиленхлорид (с порции от по 150 мл всяка) и рН се нагласява на 3 - 4 чрез натриев бисулфатен разтвор и след това се екстрахира два пъти с по 500 мл етилацетат. Събраният етилацетатен разтвор се промива два пъти със солев разтвор (по 100 мл) и се изпарява. Гъстата течна суспензия се разклаща с ацетон (100 мл) 10 минути, утайката се отфилтърва, промива се 6 пъти с 100 мл смес от 40 : 25 (обемно) диметилпропилов етер и ацетон всеки път и филтратът се изпарява под намалено налягане за да се получи съединението от заглавието с формула (II) под формата на маслообразен остатък с добив 85 %, което може да се превърне в съединението с формула (I) без предварително да се пречиства.

#### ПРИМЕР 11

Получаване на 13,14-дихидро-17-фенил-18,19,20-тринор-1-  
PGF<sub>2α</sub> Съединение с формула (II)/

Към суспензия от 4-карбоксибутил трифенил фосфониев бромид (5.32 кг) в тетраhydroфуран (40 л) в атмосфера на азот, при бъркане и температура 0 - 5° С се прибавя калиев бутоксид (4.49 кг) и се бърка 20 минути при стайна температура. Към получения червено оражнев разтвор на илида при -15 до -10 °С се прибавя съединението с формула (III) (1.23 кг) в тетраhydroфуран (8 л) и сместа се бърка 4 - 7 часа при проконтрролиране чрез тънкослойна хроматография. Реакционната смес се разрежда с вода (25 л), промива се с толуол (25 л) и органичната фаза се отделя. Водният слой се промива с хлороформ (3 x 6 л), подкислява се с натриев бисулфат 2М разтвор (15 л), екстрахира се последователно с 18 л етилацетат и след това 22 пъти с по 6 л етилацетат. Органичният слой се промива с 15 %-ен разтвор на натриев хлорид (2 x 6 л), суши се над натриев сулфат (0.4 кг) и се филтрува. Утайката се промива два пъти с етилацетат (4 л). Разтворителят се отстранява под вакуум, суспензията се разклаща с диметилпропилов етер - ацетон 2:1 (18 л) за да изкристализира страничният продукт трифенилфосфооксида, които се отстранява чрез фил-

траване, промива се с динзопропилонв етер : ацетон 1:1 (4 x 3 л). Органичният слой се концентрира под вакуум за да се получи съединението с формула (II) което се използва за следващия етап директно, без да се изолира.

#### ПРИМЕР 12

Получаване на 13,14,-дихидро-15(E)-17-фенил-18,19,20-  
-трикор-PGF<sub>2</sub> изопропилонв естер /съединение с формула (I)/

След като се прибави безводен калиев карбонат (22.95 г) в изопропилонв (37.55 г, 221.4 мола) към разтвор на суров 13,14-дихидро-15(E)-17-фенил-18,19,20-трикор-PGF<sub>2</sub> в 200 мл оух диметилформамид (50.64 г, 110.7 мола), получен в пример 6, сместа се бърка при 50° С 5 часа. След това реакционната смес се излива в смес от вода (900 мл), 2 М разтвор на натриев бисулфат (120 мл) и етилацетат (500 мл). Водната фаза се екстрахира с допълнителни 500 мл етилацетат. Събраната етилацетатна фаза се промива последователно два пъти с 2 %-ен разтвор на литиев хлорид (всеки път с по 500 мл), с наситен разтвор на натриев бикарбонат (100 мл) и два пъти с по 200 мл солев разтвор. Суши се и етилацетата се изпарява под намалено налягане. Маслообразният остатък се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел (1 кг) съдържащ силикон гел при използване на смес от 20 : 1 метиленхлорид и изопропанол като елуент, след това върху силикагел (900 г) при използване на смес от 1 : 1 етилацетат и хексан като елуент за да се получи след изпаряване безцветно маслообразно съединение (16 г) с формула (I),  $E_f = 0.42$  (динзопропил етер/ацетон/вода 40 : 25 : 1),  $[\alpha]_D^{25} = +34^{\circ}$  (C = 1, ацетонитрил).

ИЧ спектър (заснет на спектрометър Цайс Спекорд тип М-80, при използване на течен филмов метод между NaCl листовe) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (ОН), 3060 (СН ароматна), 2990, 2930, 2860 (СН алифатна), 1730 (C=O), 1600, 150 (ароматна пръстенна вибрация), 1110 (C-O-C), 750, 700 (моносубституирана ароматна група).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектър (заснет на апарат Брукер АС 400, CDCl<sub>3</sub>, TMS вътрешен стандарт, ppm): 7.24 (m, 5H, aromatic H), 5.44 (dd, 1H, 6-H), 5.41 (dd, 1H, 5-H), 4.99 (m, 1H, -OH- isopropanol), 4.17 (s, 1H, 9-H), 3.94 (s, 1H, 11-H), 3.66 (m, 1H, 15-H).

### ПРИМЕР 13

Получаване на изопропилов естер на 13,14-дихидро-17-фенил-18,19,20-тринор PCF<sub>2</sub>x

/Съединение с обща формула (I), в която R означава изопропилова група/

Към суровия продукт с формула (II), разтворен в диметилформамид (6 л), се прибавят калиев карбонат (1.24 кг) и изопропил йодид (1.15 л) и сместа се нагрява до 45 - 50° C в продължение на 5 - 7 часа за което време реакцията приключва (проследява се чрез тънкослойна хроматографи). Сместа се разрежда с вода (2.8 л), подкислява се до pH 2 - 3 с натриев бисулфат 1 M разтвор (13 л). Водният слой се екстрахира с етилацетат : хексан (3 : 2) (3 x 9 л) след което органичният слой се промива с вода (2 x 4 л) и се суши над натриев сулфат (1.5 кг) и се филтрува. Утайката се промива с етилацетат (2 x 1.5 л), концентрира се под вакуум при което целозото съединение остава като светлокафяво масло. Сурово масло (2.7 кг) се подлага на колонна хроматография двукратно върху силикагел

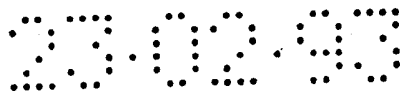
Суровото масло се разтваря в ДМФ : ацетон 3:1 (6 л) и се хроматографира върху силикагел (70 кг) като за елуент се използва ДМФЕ : ацетон 3 : 1 (1200 л) и се събират пет фракции в следващата последователност: I (280), II (50), III (10), IV (270) и V (70 л). Във фракция IV се съдържа най-голямо количество от продукта (проследено чрез тънкослойна хроматография). Фракцията се концентрира във вакуум. Полученото масло се разтваря в дихлорметан (6 л) и се хроматографира върху силикагел (20 кг) при градиентно елуиране с дихлорметан (20 л) и дихлорметан : изопропанол 40:1 (61.5 л), 30:1 (20.7 л) и 5:1 (60 л) последователно. Събират се пет фракции в следната последователност: I (127 л), II

(0.5 л), III (0.5 л), IV (12 л) и V (5 л). Чистотата на фракциите се проверява чрез тънкослойна течна хроматография и вискоэффективна течна хроматография. Истановява се, че фракция IV е чиста. Разтворителят се отстранява във вакуум, жълтеникавото масло се обработва с активен въглен (0.11 кг) в изопропанол (6.2 л), филтрува се и се промива с изопропанол (2 x 0.56 л). Разтворителят се отстранява под вакуум (0.2 бара) при 40 - 50° С за да се получи целевото съединение под формата на безцветно до бледожълтеникаво масло с добив 0.96 кг, 55.5 %.

#### ПРИМЕР 14

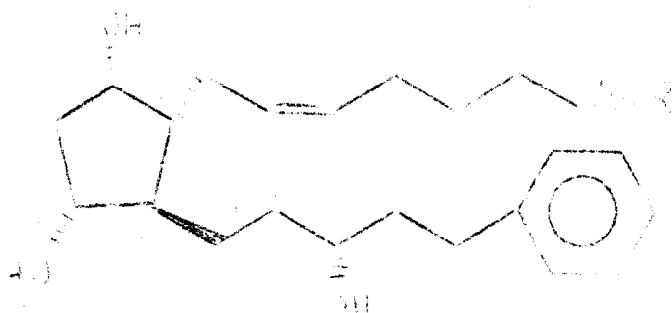
Получаване на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-  
-/5°-фенил-3°-(E)-хидрокси-1°-пентил)-2H-циклопента/b/-  
фуран (съединение с формула III)

Разтвор на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-/5°-фенил-3°(E)-хидрокси-1°-пентил/-5-(4°-фенилбензоилокси-2H-циклопента/b)/фуран (6.8 г, 14 ммол) в безводен толуол (82 мл) се охлажда до -80° С и при охлаждане се прибавя на капки димзобутил алуминиев хидрид (9.1 г, 64 ммол) разтворен в безводен толуол (31 мл). Реакционната смес се бърка при температура между -70 °С и -80° С до приключване на реакцията (около 1 час). След това реакционната смес се излива в едномоларен разтвор на натриев бисулфат (204 мл), бърка се 45 минути и след разделяне на фазите, продукта оставал във водната фаза се екстрахира с етилацетат. Събраната органична фаза се суши над безводен натриев сулфат и се прехвърля в колона напълнена със силикагел (34 г) и толуол (60 мл). Целевият продукт се елуира със смес от толуол и етилацетат. Фракцията, съдържаща чистия продукт, се изпарява до обем 20 - 25 мл и продукта изкрystalизира при използването на димизопропиллов етер (65 мл). Полученият продукт се промива със смес от димизопропиллов етер и етилацетат за да даде съединението от заглавието (2.8 г) с формула (III) и т.т.  
103 - 106° С.



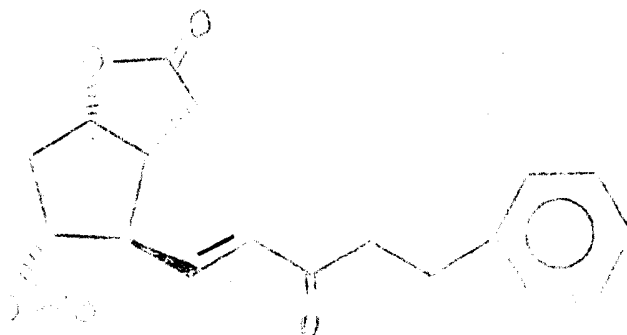
Патентни претенции

1. Метод за получаване на 13,14-дихидро-15(E)-17-фенил-18,19,20-тринор- $PGF_2$  естери с обща формула (I), в която E означава наситена или ненаситена правоверижна, с разклонена верига или циклична  $C_{1-7}$  алкилоза или фенилова или бензилова група



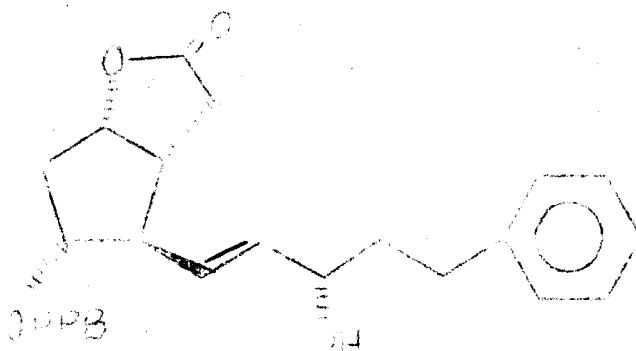
(I)

характеризира се с това, че се състои в редуциране на оксо група в страничната верига на съединение с формула (VII),



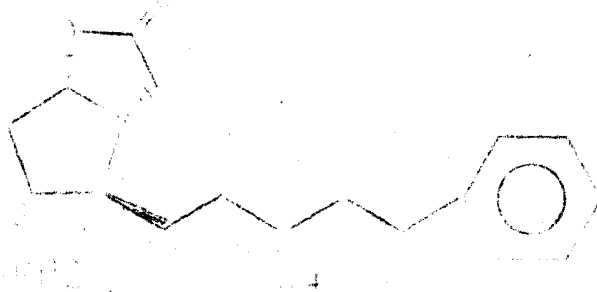
(VII)

трансформиране на полученото 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4-5-фенил-3\*(E)-хидроксицент-1\*-енил/-5-(4\*-фенилбензоил-окси)-2H-циклопента/5/фуран с формула (VI)



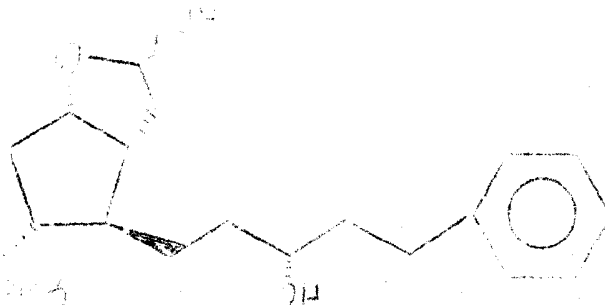
(VI)

чрез хидриране до 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-/5-фенил-3°(E)-хи  
хидрокси-1°-пентил/-5-(4°-фенилбензилокси)-2H-циклопента/1/фуран с  
формула (V)



(V)

редуциране на съединение с формула (V) до 3,3а,4,5,6а-хексахидро-2-  
хидрокси-4-/5-фенил-3°(E)-хидрокси-1°-пентил/-5-(4°-фенилбензилокси)  
2H-циклопента/1/фуран с формула (IV),



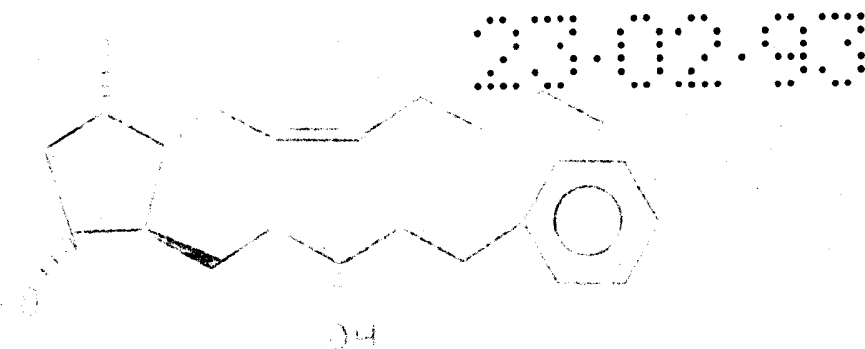
(IV)

отстранявайки защитната група на съединението с формула (IV) за да се  
получи 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-/5-фенил-3°(E)-хидр  
окси-1°-пентил/-2H-циклопента/1/фуран с формула (III)



(III)

след това трансформиране на съединението с формула (III) до 13,14-дих  
ро-15(E)-17-фенил-18,19,20-тринор-PCF<sub>2</sub> с формула (II)



чрез използване на 4-карбоксибутил-трифенилфосфониев халогенид и най-накрая трансформиране на съединението с формула (II) със съединение с формула E - X, в които E има значението посочено по-горе, X означава халоген, сулфат, незил, тозил или всяка друга подходяща група, в 13,14-дихидро-15(E)-17-фенил-18,19,20-тринон-PGF<sub>2</sub> естери с обща формула (I)

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва редуциране на съединение с формула (VII) чрез използване на литиев три(сек-бутил)борев хидрид или натриев борев хидрид.

3. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва хидриране на съединение с формула (VI) в присъствие на катализатор паладий върху въглен.

4. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва хидриране на съединение с формула (VI) в присъствие на натриеви соли.

5. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва редуциране на еноновото съединение с формула (V) в енолно съединение с формула (IV) при използване на дивисбутилалуминиев хидрид.

6. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че отстраняването на 4-фенилбензисилокси защитната група от съединението с формула (IX) се извършва при използване на смес от калиев карбонат и метанол.

7. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва взаимодействие на съединение с формула (III) с 4-карбоксибутил-трифенилфосфониев бромид в присъствие на калиев терц.-бутоксид в разтворител от етерен тип.

8. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че включва алкилиране на  $\text{PCF}_2$  производно с формула (II) с изопропил йодид в присъствието на калиев карбонат в органичен разтворител.

9. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че включва изолиране (разделяне) на съединенията с формули (VI), (V) и (III) в хода на синтеза като се излиза от съединение с формула (VII) и, при желание, пречистването им чрез прекристализация.

10. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че редуцирането на съединението с формула (V) и отстраняването на 4-фенилбензоилокси защитната група от полученото естивно съединение с формула (IV) се извършва при използване на димасбутилалуминиев хидрид в толуол.

11. 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор- $\text{PCF}_2$  с формула (II).

12. 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2,5-дихидрокси-4- /5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил/-2H-циклопента/ b /фуран с формула (III).

13. 3,3a,4,5,6a-хексахидро-2-хидрокси-4- /5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил/-5-(4-фенилбензоилокси)-2H-циклопента/ b /фуран с формула (IV).

14. 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4- /5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил/-5-(4-фенилбензоилокси)-2H-циклопента/ b /фуран с формула (V).

#### Литература

1. Европейски патент № 0.170.258
2. Европейски патент № 0.253.094
3. PCT патент № VVO 90/02553