



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39864 (13) C2

(51) 7 C07C405/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ 13,14-ДИГІДРО-15-(R)-17-ФЕНІЛ-18,19,20-ТРИНОР-PGF<sub>2α</sub>  
І ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЙОГО ЗДІЙСНЕННЯ

(21) 94010047

(22) 19.06.1992

(24) 16.07.2001

(31) 2092/91

(32) 24.06.1991

(33) HU

(86) PCT/HU92/00025, 19.06.1992

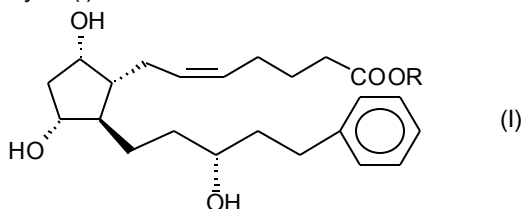
(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Шабо Тібор, HU, Гермеш Іштван, HU, Далмаді  
Гьюла, HU, Іваніч Жозефне, HU, Ковач Габорне,  
HU, Бахрам Гезул, HU(73) Хіноін Дьодьсер Еш Ведьсєті Термекєк Дья-  
ра РТ, HU, Фармація Енд Алджон АБ, SE

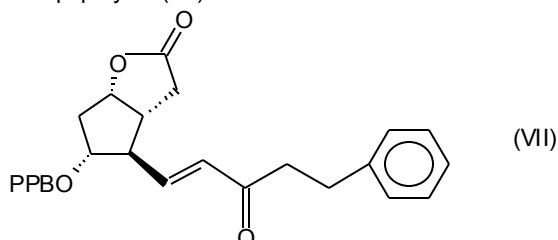
(56) 1. WO 90/02553, A61K31/557, 06.09.1989.

2. CA, v. 85, № 3, p. 76, 14249e, 1976.

3. DE 2234709, C07C57/02, 14.07.1972

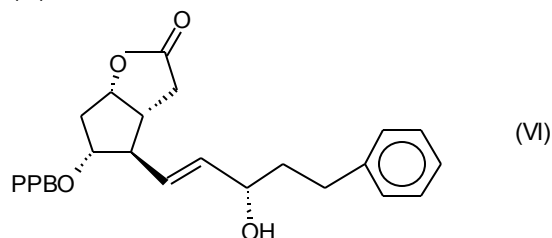
(57) 1. Способ получения сложных эфиров 13,14-  
дигидро-15-(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF<sub>2α</sub>  
формулы (I)

где R - это насыщенный или ненасыщенный прямой, разветвленный или циклический C<sub>1-7</sub>-алкил, фенильная или бензильная группа, включающий этерификацию, **отличающийся** тем, что сначала проводят избирательное восстановление соединения формулы (VII)

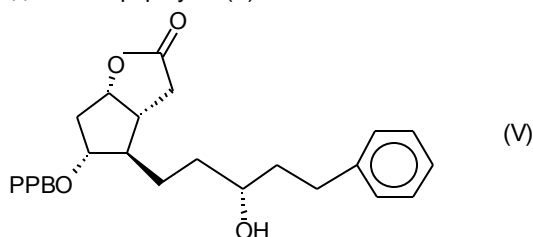


где PPB означает 4'-фенилбензоил, посредством восстановления оксогруппы с помощью три(втор-бутил) боргидрида лития или боргидрида натрия на боковой цепи соединения формулы (VII) для получения смеси, из которой далее выделяют по-

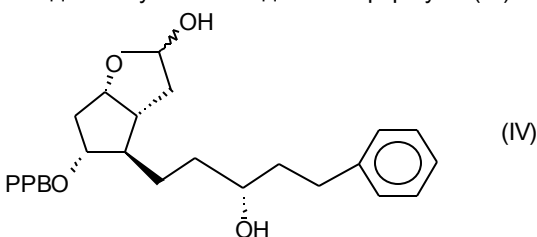
средством хроматографии соединение формулы (VI)



затем проводят гидрогенизацию полученного соединения формулы (VI) в присутствии катализатора и основания или натриевой соли для получения соединения формулы (V)

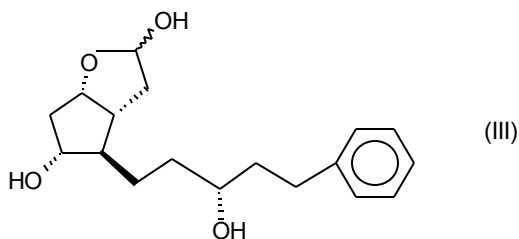


после чего проводят восстановление соединения формулы (V) с помощью гидроида диизобутилалюминия для получения соединения формулы (IV)

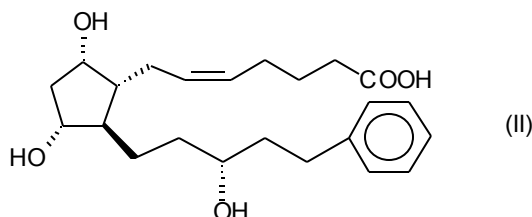


далее из соединения формулы (IV) удаляют защитную группу 4'-фенилбензоила с помощью смеси карбоната калия и метанола для получения соединения формулы (III)

(19) UA (11) 39864 (13) C2



затем проводят реакцию соединения формулы (III) с бромидом 4-карбоксибутил-трифенилфосфония в присутствии трет-бутоксид калия в растворителе типа эфира для получения соединения формулы (II)



и этерификацию соединения формулы (II) с соединением формулы R-X, где X означает галоген, сульфат, мезил или тозил, в присутствии карбоната калия в органическом растворителе для получения соединения формулы (I).

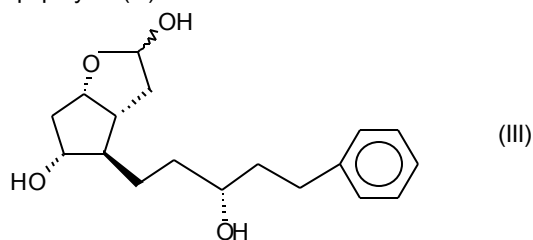
2. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что гидрогенизацию соединения формулы (VI) проводят в присутствии катализатора палладия на углеороде.

3. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что гидрогенизацию соединения формулы (VI) проводят в присутствии солей натрия.

4. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что проводят этерификацию соединения формулы (II) с изопропилиодидом в присутствии карбоната калия в органическом растворителе.

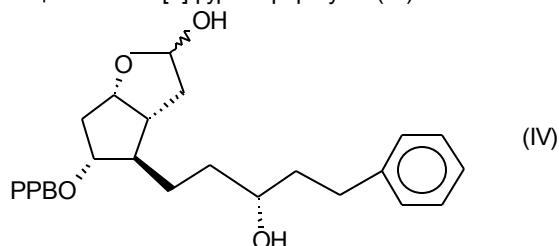
5. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что он включает выделение соединений формулы (VI), (V) и (III) в процессе синтеза, начиная с соединения формулы (VII), и, при необходимости, очистку их путем рекристаллизации.

6. 3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2,5-дигидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-гидрокси-1'-пентил]-2H-циклопента[b]фуран формулы (III):



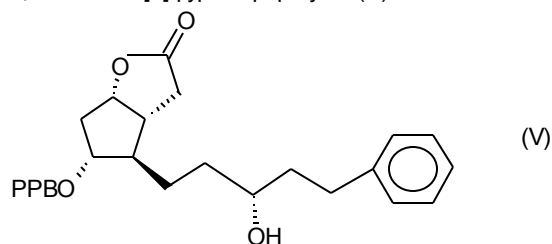
как промежуточное соединение для получения сложных эфиров.

7. 3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2,5-гидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-гидрокси-1'-пентил]-5-(4-фенилбензолокси)-2H-циклопента[b]фуран формулы (IV):



как промежуточное соединение для получения сложных эфиров.

8. 3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-гидрокси-1'-пентил]-5-(4-фенилбензолокси)-2H-циклопента[b]фуран формулы (V):



как промежуточное соединение для получения сложных эфиров.

Изобретение относится к лекарственным препаратам для терапевтических целей, в частности, к лекарственным препаратам, содержащим органические активные ингредиенты, а именно – простагландины, и может быть использовано для лечения глаукомы.

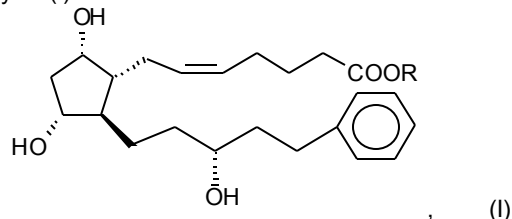
Известно, что многие производные простагландинов способны снижать внутриглазное давление при местном или топическом применении, т.е. их можно применять для лечения глаукомы (опубл. Европейские патентные заявки № 0170258 и 0253094).

Известен способ получения производных простагландинов, обладающих наиболее благоприятным воздействием (опубл. РСТ патентная заявка WO 90/02553, А61К31/557, 1990).

Однако этот способ недостаточно эффективный, т.к. выход полученных сложных эфиров невысокий, количество – невелико, а степень чистоты – недостаточна.

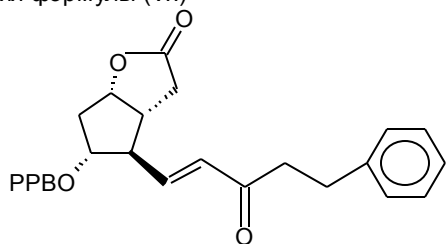
В основу изобретения поставлена задача создания способа получения сложных эфиров 13,14-дигидро-15-(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF<sub>2α</sub> формулы (I) с высоким выходом, в больших количествах и с нужной степенью чистоты.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения сложных эфиров 13,14-дигидро-15-(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF<sub>2α</sub> формулы (I)

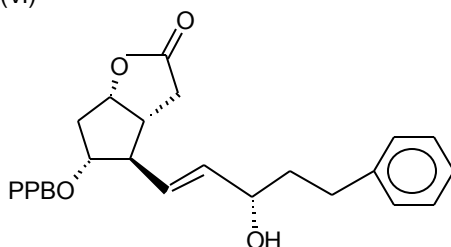


где R – это насыщенный или ненасыщенный прямой, разветвленный или циклический C<sub>1-7</sub>-алкил, фенильная или бензильная группа, включающая этерификацию; согласно изобретению сначала

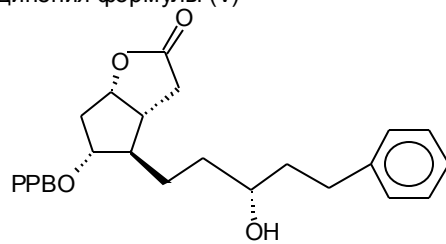
проводят избирательное восстановление соединения формулы (VII)



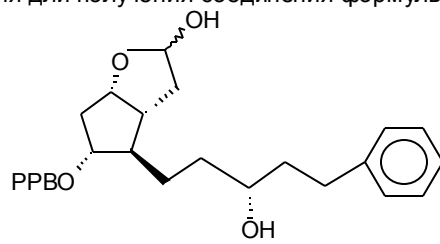
где PPBO означает 4'-фенилбензоил, посредством восстановления оксо группы с помощью три(секбутил) боргидрида лития или боргидрида натрия на боковой цепи соединения формулы (VII) для получения смеси, из которой, далее выделяют посредством хроматографии соединение формулы (VI)



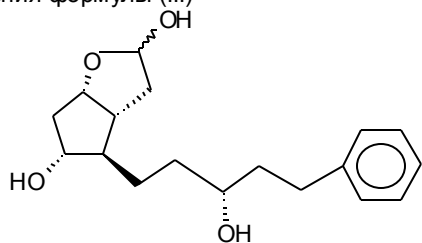
затем проводят гидрогенизацию полученного соединения формулы (VI) в присутствии катализатора и основания или натриевой соли для получения соединения формулы (V)



после чего проводят восстановление соединения формулы (V) с помощью гидроксида диизобутилалюминия для получения соединения формулы (IV)

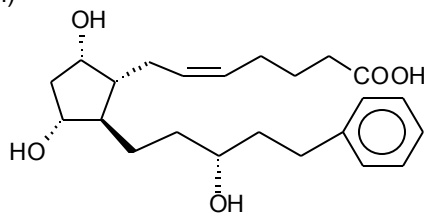


далее из соединения формулы (IV) удаляют группу защиты 4'-фенил-бензоила с помощью смеси карбоната калия и метанола для получения соединения формулы (III)



затем проводят реакцию соединения формулы (III) с бромидом 4-карбоксибутил-трифенил-фосфония

в присутствии трет-бутоксид калия в растворителе типа эфира для получения соединений формулы (II)



и этерификацию соединения формулы (II) с соединением формулы R-X, где X означает галоген, сульфат, мезил или тозил, в присутствии карбоната калия в органическом растворителе для получения соединения формулы (I).

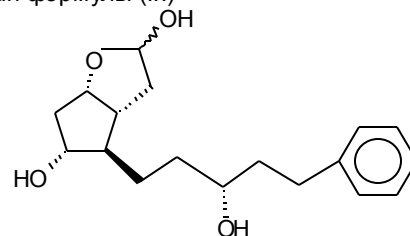
В данном способе гидрогенизацию соединения формулы (VI) можно проводить и в присутствии катализатора палладия на углеороде или в присутствии солей натрия.

Согласно заявленному способу проводят этерификацию соединения формулы (II) с йодидом изопропила в присутствии карбоната калия в органическом растворителе.

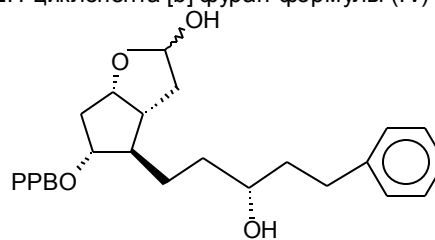
Способ может включать выделение соединений формулы (VI), (V) и (III) в процессе синтеза, начиная с соединения формулы (VII), и, при необходимости, очистку их путем рекристаллизации.

В основу данного изобретения поставлена также задача создания промежуточных соединений для осуществления данного способа получения сложных эфиров:

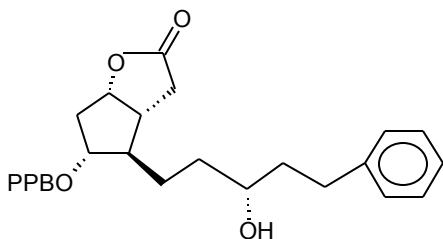
3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2,5-дигидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-гидрокси-1'-пентил]-2H-циклопента [b] фуран формулы (III)



3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2,5-гидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-гидрокси-1'-пентил]-5-(4-фенилбензолуксид-2H-циклопента [b] фуран формулы (IV)



3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-гидрокси-1'-пентил]-5-(4-фенилбензолуксид-2H-циклопента [b] фуран формулы (V)



(V)

Соединение формулы (III) получают из фенолфосфониевых солей и 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-(5'-фенил-3-оксопент-1'-енил)-5-(4'-фенилбензойлокси)-2Н-циклопента [b] фуран, который известен как посредник простагландина и может быть получен, например, по способу патента США № 3778450.

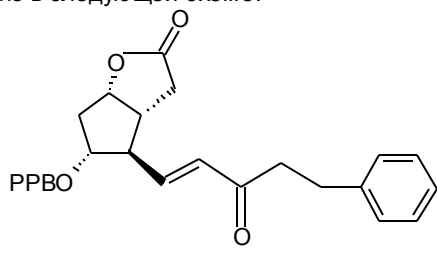
Восстановление соединения формулы (VII) до соединения формулы (VI) проводят, используя любой подходящий реагент, который восстанавливает еноны, например литий три (втор-бутил)боргидрид или боргидрид натрия (J. Am. Chem. Soc. 94, 8616, 1972; J. Am. Chem. Soc. 106, 6717, 1984). Превращение соединения формулы (VI) реализуют в присутствии катализатора, который обычно используют для гидрогенизации, например, палладия на угле или родия на угле, но предпочтительно палладия на угле, в присутствии основания или натриевых солей, таких как гидроксид натрия или нитрит натрия.

Превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (I) можно осуществить, используя любое сочетание условий (основание, растворитель и т. д.) обычно используемых в реакции Виттинга, предпочтительно амид натрия, трет-бутилат калия, гидрид натрия или бутиллитий в качестве основания, а диглим, ДМСО, ДМФ или тетрагидрофуран в качестве растворителя.

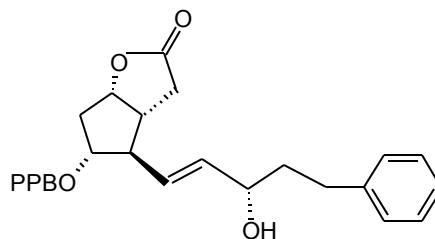
Превращение соединения формулы (V) в соединение формулы (IV) и затем превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (III) можно осуществить без выделения соединения формулы (IV) также в подходящих выбранных условиях.

Специалисту должно быть очевидно, что соединения формул (II-VII) и общей формулы (I) могут содержать другие заместители, пригодные для способа согласно изобретению. Поэтому очевидно, что такие реакции будут входить в объем данного изобретения.

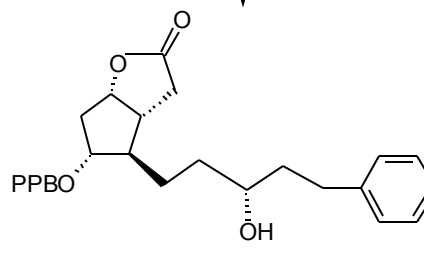
Суммировать способ настоящего изобретения можно в следующей схеме.



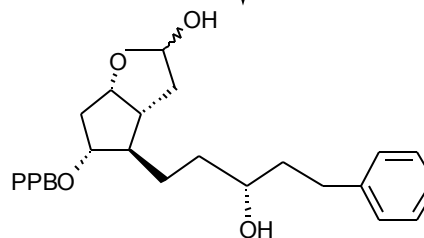
(VII)



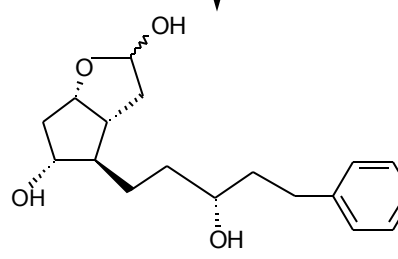
(VI)



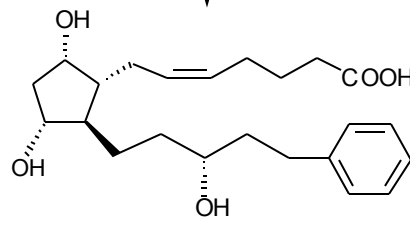
(V)



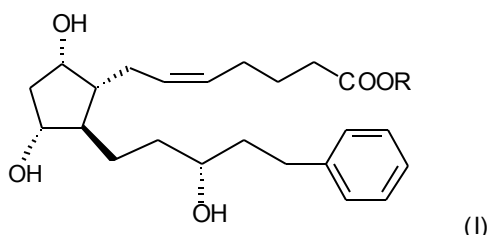
(IV)



(III)



(II)



Далее способ настоящего изобретения иллюстрируется следующими не лимитирующими примерами.

#### Пример 1

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-/5'-фенил-3-оксо-пент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензолокси-/2Н-циклопента-[b] фурана (соединение формулы (VII))

Раствор, содержащий 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-гидроксиметил-5-/4'-фенилбензолокси-/2Н-циклопента-[b] фуран (18 г, 51 ммоль) в 110 мл сухого толуола охлаждают до 18°C, затем добавляют раствор дициклогексилкарбодиимида (18 г, 83 моля) и добавляют одномолярный раствор фосфорной кислоты (8 мл, 8 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде. Реакционную смесь поддерживают при температуре 25°C при непрерывном охлаждении. Спустя 30 минут добавляют следующие реагенты к реакционной смеси с интервалами 30 минут.

Раствор 1М фосфорной кислоты (4 мл) и диметилсульфоксиде, дициклогексилкарбодиимид (9 г, 41 ммоль) и 1М раствор фосфорной кислоты (5 мл) в диметилсульфоксиде.

Затем реакционную смесь перемешивают при 20-22°C в течение 2 часов. Тем временем трифенил-/4-фенил-3-оксобутил-/фосфонийиодид (27,3 г, 50 ммоль) и 5М раствор гидроксида кальция (10 мл) в 250 мл. толуола перемешивают при 45°C в течение 90 минут, а затем полученный раствор трижды промывают 100 мл воды (каждая порция) при температуре 45-50°C до нейтрализации, а затем 45 мл толуола удаляют из раствора при пониженном давлении. Оставшийся раствор добавляют к другой реакционной смеси с такой скоростью, чтобы его температура не превышала 30°C. Спустя 2 часа раствор нагревают до 35°C, а еще час спустя добавляют концентрированную соляную кислоту (4 мл), растворенную в 30 мл воды, а затем перемешивают еще в течение часа. Осадок удаляют фильтрованием, полученный фильтрат промывают толуолом, и, после объединения, толуольный раствор промывают водой (150 мл), 4 раза физиологическим раствором (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, а затем выпаривают до 350 мл.

Вышеуказанный раствор переносят в колонку с силикагелем (135 г), и элюируют толуолом, используя смесь 5:1 толуола и этилацетата. После выпаривания раствора, получают темно-коричневый твердый продукт (21 г), и его растворяют в кипящем метаноле (840 мл). После охлаждения раствора до 0°C, осадок отфильтровывают и промывают холодным метанолом (30 мл), полученный продукт сушат при комнатной температуре до получения указанного в заглавии соединения формулы (VII) в виде белого вещества с выходом 12,0 г (48,7%), т. плавления 129-130°C, ( $\alpha_D^{20} = -145^\circ$  ( $c=1$ , этилацетат).

#### Пример 2

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-/5'-фенил-3-оксо-пент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензилокси-/2Н-циклопента-[b]-фурана (соединение формулы (VII))

а) К раствору 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-гидро-ксиметил-5-/4'-фенилбензилокси-/2Н-циклопента [a] фурана (27 кг) в 165 л толуола, охлажденному до 17°C, добавляют фосфорную кислоту в диметилсульфоксиде (ДМСО) 1М (12 л).

Температуру реакционной смеси поддерживают ниже 25°C спустя 60 минут. К реакционной смеси добавляют следующие реагенты и в следующем порядке: с 60 минутными интервалами; фосфорную кислоту в ДМСО 1М (6 л), ДСС (13,5 кг), фосфорную кислоту в ДМСО 1М (6 л). Реакционную смесь перемешивают при 20-25°C в течение дополнительных 7 часов (контроль тонкослойная хроматография).

ТСХ  $R_f=0,32$  (силикагель, АсОЕт : толуол)

(силикагель, толуол-АсОЕт-АсОН 30:15:2).

в) Трифенил-2-оксо-4-фенилбутилфосфоний иодид (38,4 кг), гидроксид калия (5 кг) в 105 л воды, 210 л толуола в 90 л дихлорметана интенсивно перемешивают в течение 3 часов, а затем добавляют хлорид натрия (5 кг). Органический слой выделяют и промывают рассолом (3x113 л), сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме до 70 л, этот раствор добавляют к раствору полученному описанным ранее способом в части а) этого примера с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 25°C. Спустя 7 часов полученный раствор охлаждают до 18°C (ТСХ контроль). Раствор концентрированной HCl (6 л) в 45 л воды добавляют, а полученную смесь перемешивают в течение часа. Осадок удаляют фильтрованием, промывают толуолом (2x45 л+2x23 л). Органический слой промывают водой (225 л) и рассолом (4x45 л), водный раствор экстрагируют толуолом (2x23+1x130 л), органические слои собирают, и сушат над сульфатом натрия (15 кг), фильтруют, промывают толуолом (2x15 л), и выпаривают в вакууме до 85 л и добавляют метанол (240 л), охлаждают до 0°C, фильтруют, промывают смесью метанол : толуол 9:1 (49 л), и метанолом (98+60 л) до получения продукта в виде белых кристаллов. Т. плавления 129-130°C (выход 19,4 кг, 52,7%). ( $\alpha_D^{20} = -116^\circ$  ( $c=1,26$ , CH<sub>3</sub>CN).

#### Пример 3

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-/5'-фенил-3' /S/-гидроксинент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензилокси-/2Н-циклопента [b]-фурана (соединение формулы (VI))

Смесь, содержащую 1,04М боргидрида литий-три/втор-бутила/ (418 мл, 0,434 моля) в растворе тетрагидрофурана и сухого диэтилового эфира (420 мл) охлаждают до -130°C. Соединение формулы (VI) (200 г) растворяют в тетрагидрофуране (1000 мл) и диэтиловом эфире (900 мл), охлаждают до 130°C, и добавляют к вышеуказанному раствору боргидрида в течение 1 минуты. Спустя 5 минут реакционную смесь выливают в смесь (5,5 л) 2М раствора сульфата натрия (250 мл) и физиологического раствора (500 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. Этот раствор последовательно промывают

вают водой (2 л), этилацетатом (1 л) и дважды физиологическим раствором (порциями по 200 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, и выпаривают при пониженном давлении. Жидкий остаток получают и переносят в колонку с силикагелем (5 кг). Затем проводят элюирование смесью 7:1 метилхлорида и этилацетата, и перекристаллизовывают продукт, полученный из смеси этилацетата (80 мл), диизопропилового эфира (160 мл) и гексана (80 мл), получают белый кристаллический порошок указанного в заглавии соединения формулы (VI) (69,7 г). Т. плавления 129-130°C, ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = -108°C (с=1, этилацетат).

#### Пример 4

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-/5'-фенил-3'/R/-S/-гидроксипент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензоилокси-/2Н-циклопента [b] фурана (соединение формулы (VI))

К перемешиваемой суспензии енона формулы (VII) (19,3 кг) в 4,5 кг метанола и 200 л хлороформа, охлажденного до -3...-5°C добавляют боргидрид натрия (2,38 кг) (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливают в воду (20 л), а затем добавляют концентрированную HCl (12,6 л). Полученную смесь сушат на силикагеле (30 кг), фильтруют, промывают хлороформом (60+30 л). Органический слой концентрируют до 60 л, и хроматографируют на двух колонках. Обе колонки заполнены силикагелем (135 кг) и толуолом (300 л). В обеих колонках в качестве элюента используют последовательно смесь толуол : AcOEt 666 л : 133л + (250 л : 150 л) и AcOEt 250 л. Фракцию V (410 л) концентрируют в вакууме до 35 л. К остатку добавляют диизопропиловый эфир (90 л), охлаждают до 0°C...-5°C, перемешивают в течение часа. Белый кристаллический продукт фильтруют и промывают DPe-AcOEt 3:1 (16 л). Выход 7,38 кг (38%). ТСХ : R<sub>f</sub>=0,5 (силикагель; AcOEt) (0,36/AcOEt : гексан 1:1) ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = -101,59 (с=0,69 CH<sub>3</sub>CN).

#### Пример 5

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-/5'-фенил-3'/R/-гидроксипент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензоилокси-/2Н-циклопента [b] фурана (соединение формулы (V))

К раствору, содержащему 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-/5'-фенил-3'/S/-гидроксипент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензоилокси-/2Н-циклопента [b]-фуран (70 г, 144 ммоль) в 2 л этанола при 18-20°C, добавляют катализатор - палладий на угле (7,0 г) и нитрит натрия (3,5 г, 50 ммоль) в виде суспензии в 100 мл воды. Полученную смесь перемешивают в атмосфере водорода под давлением 5 бар в течение 90 минут, затем катализатор отфильтровывают, добавляют 1М раствор соляной кислоты (100 мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. После удаления растворителя при пониженном давлении, полученный маслянистый остаток растворяют в этилацетате (700 мл). Водную фазу дважды экстрагируют этилацетатом (по 200 мл каждая порция), и объединенный этилацетатный раствор дважды промывают физиологическим раствором (по 100 мл порция). После сушки над безводным сульфатом натрия и выпаривания растворителя получают указанное в заглавии соединения формула (V) в виде маслянистого остатка с выходом 95% при R<sub>f</sub>=0,23 (проявляющая сис-

тема гексан/этилацетат 1:1) ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = -66° (с=1, этилацетат). ИК спектр (получен на спектрометре Цейсс Спекорд М-80) (KBr, см<sup>-1</sup>) : 3500 (ОН), 3080, 3020, (CH ароматика), 2940, 2860 (CH алифатика), 1770, 1710, (C=O), 1610, 1500 (колебания ароматического кольца), 1290, 1190, 1100 (C-O-C), 850 (пара-замещ. ароматика), 750, 700 (монозамещенная ароматика).

#### Пример 6

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-/5'-фенил-3'/R/-гидроксипент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензоилокси-/2Н-циклопента [b] фурана (соединение формулы (V))

К раствору соединения формулы (VI) (7,2 кг) в абсолютном этаноле (200 л) при 15-20°C, и добавляют суспензию 10% Pd/C (1,4 кг) и нитрит натрия (0,72 кг) в 36 л воды. Полученный раствор перемешивают в атмосфере водорода (1200 kPa) в течение 3 часов (контроль ТСХ). Добавляют 1М раствор HCl (105 л) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученный катализатор удаляют фильтрованием, промывают абсолютным этанолом (20 л). Растворитель удаляют в вакууме до 50 л. Полученный маслянистый остаток растворяют в толуоле (140 л), промывают расолом 15% (3х30 л). Водную фазу промывают толуолом (20 л). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия (10 кг) и бикарбонатом натрия (0,5 кг), соответственно, и фильтруют. Осадок промывают толуолом (30 л). Растворитель удаляют в вакууме до получения остатка (90 л), который используют непосредственно на следующей стадии. Полученный остаток содержит соединение формулы (V) (7,03 кг, 96,7%).

#### Пример 7

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-гидроксипент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензоилокси-/2Н-циклопента [b] фурана (соединение формулы (IV))

После растворения 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-/5'-фенил-3'/R/-гидроксипент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензоилокси-/2Н-циклопента [b] фурана (65,7 г, 135 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (330 мл), диизобутилалюминийгидрид (150 мл, 297 ммоль) в сухом гексановом растворе (150 мл) прикапывают при температуре между -65°C и -75°C. После перемешивания реакционной смеси в течение 10 минут, полученный раствор выливают в смесь воды (1 л) и 2М раствор бисульфата натрия (500 мл), и перемешивают в течение 30 минут. Этот раствор промывают этилацетатом (1л, а затем дважды по 500 мл), а затем объединенные органические фазы дважды промывают физиологическим раствором (по 200 мл каждую). После выпаривания органической фазы при пониженном давлении получают указанное в заглавии соединения в виде бесцветного маслянистого остатка, который используют без дальнейшей очистки на следующей стадии, R<sub>f</sub>=0,25 (бензол/этилацетат 1:1).

#### Пример 8

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-гидроксипент-1'-енил-/5-/4'-фенилбензоилокси-/2Н-циклопента [b] фурана (соединение формулы (IV))

Раствор диизобутилалюминийгидрида (DIBAL) (9,1 кг в сухом толуоле (31 л) добавляют к перемешиваемому раствору соединения формулы (V) (6,8 кг), в толуоле (70 л) при температуре -72...-80°C, спустя час (при контроле ТСХ) добавляют этилацетат (5 л), а затем добавляют сульфат натрия 1М (240 л). Органический слой выделяют и сушат над сульфатом натрия (9 кг), фильтруют, промывают толуолом; АсОЕт (5л:5л). Водный слой промывают АсОЕт (3х35 л). Органический слой собирают и сушат над сульфатом натрия (9 кг), фильтруют, промывают толуолом: АсОЕт 1:1 (40 л). Органические слои собирают и для стабилизации триола добавляют 100 л толуола, 0,5 л триэтиламина. Раствор триола хроматографируют на силикагеле (34 кг) заполненном толуолом (60 л), используя толуол : АсОЕт (1:1) (400 л) и АсОЕт (560 л) соответственно, в качестве элюента, собирают следующие фракции в следующем порядке: фракция I (50 л), фракции II и III (по 400 л каждая), фракция IV (230 л). Фракция II содержит много целевого продукта. Растворитель удаляют в вакууме. К остатку (20 л) добавляют диизопропиловый эфир (DIPE) (65 л), охлажденный до 0°C, образующееся твердое вещество отфильтровывают и промывают смесью DIPE : АсОЕт 3:1 (2х10 л) до получения белого кристаллического продукта с выходом (2,8 кг, 63,1%). Избыток DIBAL используют для удаления PPB, а соединение формулы (V) восстанавливают до соединения формулы (IV).

#### Пример 9

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2,5-дигидрокси-4-/5'-фенил-3'/R/-гидрокси-1-пентил-/2Н-циклопента [b] фурана (соединение формулы (III))

Смесь, содержащую 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-гидрокси-4-/5'-фенил-3'/R/-гидрокси-1'-пентил-/5-/4'-фенилбензоилокси-/2Н-циклопента [b] фурана (65,2 г, 133,4 ммоль) карбонат калия (19,0 г, 133,4 ммоль) и 330 мл метанола, перемешивают при температуре 40-45°C в течение 5 часов, затем охлаждают до 0°C и pH устанавливают 7-8, медленно добавляя раствор 1н фосфорной кислоты. После отфильтровывания остатка, полученный фильтрат дважды промывают водой (70 мл каждая порция), а затем дважды смесью 2:1 метанол (30 мл) и вода.

Затем добавляют к фильтрату физиологический раствор, и экстрагируют четыре раза этилацетатом (250 мл каждая порция), объединенные органические фазы промывают физиологическим раствором, сушат и выпаривают при пониженном давлении. Полученный твердый продукт растворяют в этилацетате (100 мл) при 60°C, диизопропиловый эфир (100 мл) добавляют к раствору, охлаждают до комнатной температуры, а затем медленно добавляют гексан (200 мл). После перемешивания полученной смеси при 0°C, кристаллический осадок отфильтровывают, дважды промывают смесью 2:1 диизопропилового эфира (30 мл) и этилацетата, и сушат до получения белого кристаллического вещества, указанного в заглавии соединения (35,93 г, 87,90%) формулы (III), т. плавления: 103-106°C ( $\alpha_D = -47^\circ$  (с=1, этилацетат). ИК спектр (получен на спектрометре Цейсс, спекорд М-80) (Квг, см<sup>-1</sup>): 3380 (ОН), 3030 (СН ароматика), 2980, 2960, 2920, 2860 (СН али-

фатические), 1600, 1590, 1570, 1500 (колебания ароматического кольца), 1090 (С-О-С), 1000 (С-О-Н)), 750, 700 (монозамещенная ароматика).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (получен на спектрометре Bruker WP-80, СДCl<sub>3</sub>, TMC-стандарт,  $\delta$  м.д., (7,23/с, 5H, ароматич. H), 5,64, 5,51 (д, 1H, 3-H), 4,63 (м, 1H, 1-H) 3,90 (1H, 7-H), 3,60 (1H, 3-H). Полученный продукт является смесью 1:1 экзо и эндо изомеров.

#### Пример 10

Получение 13,14-дигидро-15/R/-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (соединение формулы (II))

4-Карбоксибутил-трифенилфосфонийбромид (147,2 г, 3,32 ммоль) и трет.бутоксид калия (186 г, 1,66 ммоль) добавляют к раствору 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2,5-дигидрокси-4-/5'-фенил-3'/R/-гидрокси-1'-пентил-/2Н-циклопента [b] фурана (33,9 г, 110,7 ммоль) (соединение формулы (III)) в 500 мл тетрагидрофурана, и полученный раствор охлаждают до -25°C. Полученную смесь перемешивают вначале при -20°C, а затем при 0°C, в общем 6 часов, затем pH устанавливают 8-9, добавляя 2М водный раствор бисульфата натрия, тетрагидрофуран отгоняют при пониженном давлении. После добавления к остатку воды (200 мл), полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, дважды промывают насыщенным раствором бисульфата натрия (200 мл) каждый, а затем дважды водой (по 100 мл каждый). Объединенные водные фазы промывают дважды метилхлоридом (150 мл каждая порция), pH устанавливают 3-4, используя раствор дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные этилацетатные фазы дважды промывают физиологическим раствором (100 мл каждая порция) и выпаривают. Густую жидкую суспензию встряхивают с ацетоном (100 мл) в течение 10 минут, осадок отфильтровывают, промывают 6 раз порциями по 100 мл смесью 40:25 (по объему) диизопропилового эфира и ацетона, и полученный фильтрат выпаривают при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения формулы (II) в виде маслянистого остатка с выходом 85%, которое можно превратить в соединение формулы (I) без дополнительной очистки.

#### Пример 11

Получение 13,14-дигидро-17-фенил-18,19,20-тринор-1-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (соединение формулы (II))

К перемешиваемой суспензии 4-карбоксибутилтрифенилфосфонийбромида (5,32 кг) в 40 мл ТГФ в атмосфере азота при 0-5°C добавляя бутоксид калия (4,49 кг), и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. К полученному красно-оранжевому раствору илида при -15...-10°C, добавляют соединение формулы (III) (1,23 кг) в 8 л ТГФ, полученную смесь перемешивают в течение 4-7 часов (при контроле ТСХ). Реакционную смесь разбавляют водой (25 л), промывают толуолом (25 л) органическую фазу выделяют. Водный слой промывают хлороформом (3х6 л), подкисляют бисульфатом натрия 2М /15 л/, экстрагируют АсОЕт (18 л и 22х6 л) последовательно. Органический слой промывают 15% раствором хлорида натрия (2х6 л), сушат над сульфатом натрия (0,4 кг), фильтруют. Осадок

промывают дважды АсОЕт (4 л), растворитель удаляют в вакууме, суспензию встряхивают с ДІРЕ : ацетон 2:1 (18 л) до кристаллизации побочного продукта - трифенилфосфоксида, который удаляют фильтрованием, промывают смесью ДІРЕ : ацетон (4х3 л). Органический слой концентрируют в вакууме до получения соединения формулы (II), которое используют непосредственно без выделения на следующей стадии.

#### Пример 12

Получение 13,14-дигидро-15/R/-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF<sub>2α</sub> изопрпилового эфира (соединение формулы (I))

После добавления безводного карбоната калия (22,95 г) и изопропилиодида (37,55 г, 221,4 ммоль) к раствору неочищенного 13,14-дигидро-15/R/-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF<sub>2α</sub> в 200 мл сухого диметилформамида (50,64 г, 110,7 ммоль) полученного в примере 6, полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 5 часов, затем реакционную смесь выливают в смесь воды (900 мл), 2М раствора бисульфата натрия (120 мл) и этилацетата (500 мл). Водную фазу экстрагируют дополнительно этилацетатом (500 мл). Объединенные этилацетатные фазы последовательно промывают дважды 2% раствором литийхлорида (по 500 мл порция), насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и дважды физиологическим раствором (по 200 мл), сушат, а этилацетат выпаривают при пониженном давлении. Маслянистый остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (1 кг), содержащей силиконовый гель, используя смесь 20:1 метилхлорида и изопропанола в качестве элюента, а затем на силикагеле (900 г), используя смесь 1:1 этилацетата и гексана в качестве элюента до получения после упаривания указанного в заглавии соединения в виде маслянистого остатка (16 г) формулы (I), R<sub>f</sub>=0,42 (диизопропиловый эфир/ ацетон/ вода 40:25:1), (α)<sub>D</sub><sup>20</sup>=+34° (с=1, ацетонитрил). ИК спектр получен на спектрофотометре Цейсс спекорд М-80, используя слой жидкой пленки между окошками из NaCl (см<sup>-1</sup>): 3400 (ОН), 3060 (СН ароматические), 2990, 2930, 2860 (СН алифатические), 1730 (С=О), 1600, 1650 (колебания ароматического кольца), 1110 (С-О-С), 750, 700 (монозамещенная ароматика).

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (получен на спектрометре фирмы Брукер АС400, СДCl<sub>3</sub>, ТМС-внутренний стандарт, δ, мд) 7,24 (с, 5H, ароматика), 5,44 (дд, 1H, 6-H), 5,41 (дд, 1H, 5-H), 4,99 (м, 1H, -CH-изопропанол), 4,17 (с, 1H, 9-H), 3,94 (с, 1H, 11-H), 3,66 (м, 1H, 15-H).

#### Пример 13

Получение 13,14-дигидро-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF<sub>2α</sub> изопрпилового сложного эфира (соединение общей формулы (I), где R является изопропильной группой)

К неочищенному продукту формулы (II), растворенному в ДМФ (6 л), добавляют карбонат калия (1,24 кг) и изопропилиодид (1,15 л), и полученную смесь нагревают до 45-50°C за 5-6 часов, причем за это время реакция завершается (ТСХ контроль). Полученную смесь разбавляют водой

(2,8 л), подкисляют до pH 2-3 бисульфатом натрия 1М (13 л). Водным слоем экстрагируют смесью АсОЕт : гексан 3:2 (3х9 л), после чего органический слой промывают водой (2х4 л) и сушат над сульфатом натрия (1,5 кг), и фильтруют. Полученный осадок промывают АсОЕт (2х1,5 л), концентрируют в вакууме, и получают целевое соединение в виде светло-коричневого масла. Неочищенное масло (2,7 кг) обрабатывают на хроматографической колонке с силикагелем дважды.

Неочищенное масло растворяют в смеси ДІР : ацетон 3:1 (6 л) и хроматографируют на силикагеле (70 кг) используя смесь ДІРЕ : ацетон 3:1 (1200 л), в качестве элюента, и собирают пять фракций в следующем порядке: I (280), II (50), III (10), IV (270) и V (70 л) соответственно. Фракция IV содержит основное количество продукта (контроль ТСХ), который концентрируют в вакууме. Полученное масло растворяют в дихлорметане (6 л) и хроматографируют на силикагеле (20 кг), используя градиентное элюирование дихлорметаном (20 л) и смесью дихлорметан : изопропанол 40:1 (61,5 л), 30:1 (20,7 л) и 5:1 (60 л), последовательно. Собирают 5 фракций в следующем порядке: I (127 л), II (0,5 л), III (0,5 л), IV (12 л) и V (5 л), соответственно. Чистоту фракций исследуют с помощью ТСХ и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Обнаруживают, что фракция IV чистая. Растворитель удаляют в вакууме, полученное желтоватое масло обрабатывают активированным углем (0,11 кг) в изопропанол (6,2 л), фильтруют, промывают изопропанолом (2х0,56 л). Растворитель удаляют в вакууме (0,2 бар) при 40-50°C до получения целевого соединения в виде чистого бесцветного до слегка желтоватого масла о выходом (0,96 кг, 55,5%).

#### Пример 14

Получение 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-гидрокси-4-/5'-фенил-3'/R/-гидрокси-1'-пентил/-2Н-циклопента [b] фурана (соединение формулы (III))

Раствор, содержащий 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-2-оксо-4-/5'-фенил-3'/R/-гидрокси-1'-пентил/-5-/4'-фенилбензоилокси-2Н-циклопента [b] фурана (6,8 г, 14 ммоль), в безводном толуоле (82 мл) охлаждают до -80°C и к этому раствору при охлаждении прикапывают раствор диизобутилалюминийгидрида (9,1 г, 64 ммоль) в безводном толуоле (31 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре между -70°C и -80°C до завершения реакции (около 1 часа). Затем реакционную смесь выливают в 1М раствор бисульфата натрия (204 мл), перемешивают в течение 45 минут, и после разделения фаз оставшийся в водной фазе продукт экстрагируют этилацетатом. После объединения органические фазы сушат над безводным сульфатом натрия, и затем переносят в колонку с силикагелем (34 г) и толуолом (60 мл).

Целевой продукт элюируют смесью толуола и этилацетата. Фракцию, содержащую чистый продукт, выпаривают до объема 20-25 мл, и полученный продукт кристаллизуют, используя смесь диизопропилового эфира и этилацетата до получения указанного в заглавии продукта (2,8 г) формулы (III). Т. плавления 103-106°C.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---