



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

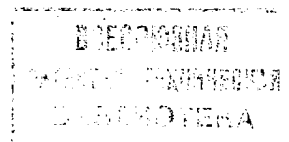
(19) **SU** (11) **1489582** **A3**

(51) 4 C 07 C 177/00

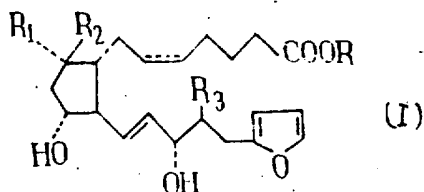
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

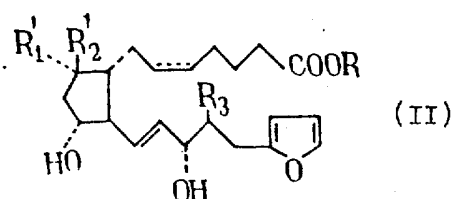
К ПАТЕНТУ



- (21) 3810695/23-04
(22) 02.11.84
(31) 8329559
(32) 04.11.83
(33) GB
(46) 23.06.89. Бюл. № 23
(71) "Фармиталя Карло Эрба" С.п.А.
(11)
(72) Франко Фаустини, Ачилле Панцери, Фабрицио Орци, Энрико Ди Салле и Роберто Песерани (ИТ)
(53) 547.514.71(088.8)
(56) Pfitzner K.E. Moffatt J. Am. Chem. Soc. 87, 5661-5667 (1965), Merck Index 10-е издание, с. 1135.
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФУРИЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 16-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОСТАГЛИДИНОВ общей формулы



где R - OH водород или C₁-C₆-алкил;
R₁ - гидроксильная группа;
R₂ - водород,
или R₁ и R₂ вместе образуют кетогруппу;
R₃ - C₁-C₄-алкил;
линия - одинарная или цис-двойная связь,
отличающийся тем, что соединение общей формулы



где и R₃ имеют указанные значения;

R - C₁-C₆-алкил;
R₁ - гидроксильная группа, защищенная в виде сложного эфира, высшей алифатической кислоты;

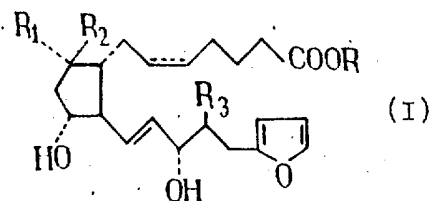
R₂' - водород,

подвергают восстановлению комплексным гидридом щелочного металла в инертном органическом растворителе при (-30) - (-25)°C с последующим хроматографическим разделением 15S и 15R эпимеров, или для снятия защитных групп и получения целевых продуктов формулы (I), где R = H, а R₁ - гидроксильная группа, обрабатывают гидроксидом щелочного металла, или после защиты оксигрупп в 11 и 15 положениях в виде тетрагидропиранильных групп, 9-оксигруппу окисляют с последующим снятием тетрагидропиранильной защиты для получения соединения формулы (I), где R₁ и R₂, взятые вместе, образуют оксогруппу, или переводят соединение формулы (I), где R = H, в сложный алкиловый C₁-C₆-эфир действием соответствующего диазоалкана.

(19) **SU** (11) **1489582** **A3**

Изобретение относится к способу получения новых оптически активных или рацемических фуриловых производных 16-замещенных простагландинов.

Новые соединения представляют собой оптически активные или рацемические простагландины следующей формулы



где R = H или C₁-C₆-алкил;
R₁ - гидроксильная группа;
R₂ - водород,
или R₁ и R₂ вместе образуют кетогруппу;
R₃ - C₁-C₄-алкил;
линия - одинарная или двойная связь.

Цель изобретения - способ получения новых производных простагландина, обладающих более сильной фармакологической активностью и меньшими побочными эффектами по сравнению с природными соединениями.

Пример 1. В атмосфере аргона раствор 0,378 г диметил-([2-оксо-3S-3-метил-4-(5-метил-2-фурил)]-бутил)-фосфоната в 5 мл сухого бензола по каплям добавляют в перемешиваемый шлам 0,044 г 80%-ного NaH (дисперсия в минеральном масле) в 5 мл сухого бензола в условиях отсутствия влаги. Перемешивание продолжают до прекращения выделения водорода, а затем в эту смесь в виде одной порции добавляют раствор 0,510 г 1-альфа-[7'-(метоксикарбонил)-гекс-5'(Z)-этил]-2-бета-формил-3-альфа-окси-5-альфаацетоксициклопентана в 5 мл сухого бензола.

Конечную смесь перемешивают в течение 1 ч при 25°C, а затем нейтрализуют добавлением уксусной кислоты и перемешивание вновь продолжают в течение 30 мин. Органическую фазу промывают под нейтральной реакцией водой, сушат и растворитель удаляют выпариванием в вакууме. Сырой продукт подвергают хроматографической очистке с использованием в качестве элюента смеси диэтилового эфира с этиловым спиртом в соотношении 95:5, в результате чего получают 0,51 г чистого 9-ацетат-метилового эфира 5Z, 13E-

-9-альфа, 11-альфа-диокси-15-оксо-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты; (α)_D = +36,2° (C = 1, хлороформ).

В соответствии с той же самой процедурой с использованием насыщенного 1-альфа (7'-(метоксикарбонил)-гексил)-2-бета-формил-3-альфа-окси-5-альфа-ацетоксициклопентана получают соответствующий 9-ацетатный метиловый эфир 13E-9-альфа, 11-альфа-диокси-15-оксо-16-метил-18,19,20-тринор-17-5'-метил-2'-фурил)-проста-13-еновой кислоты, а с использованием 1-альфа-(7'-(метоксикарбонил)-гекс-5'(Z)-енил)-2-бета-формил-5-альфа-ацетоксициклопентана и 1-альфа (7'-(метоксикарбонил)-гексил)-2-бета-формил-5-альфаацетоксициклопентана получают соответственно 9-ацетатный метиловый эфир 5Z, 13E-9-альфа-окси-15-оксо-16-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты и 9-ацетатный метиловый эфир 13E-9-альфа-окси-15-оксо-16-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-13-еновой кислоты.

Пример 2. Раствор 1,26 г 9-ацетатного метилового эфира 5Z, 13E-9-альфа-11-альфа-окси-15-оксо-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты в 25 мл метанола по каплям добавляют в перемешиваемый раствор 0,315 г NaBH₄ в 30 мл метанола, охлажденного до температуры -30°C с помощью внешней охлаждающей бани. После завершения добавления температуру поддерживают в интервале от -25 до -30°C в течение 20 мин. Затем раствор нейтрализуют уксусной кислотой и смесь оставляют стоять до повышения температуры до комнатной. Раствор разбавляют 50 мл этилацетата и промывают рассолом, сушат и растворитель удаляют выпариванием. Сырую эпимерную смесь 9-ацетатного метилового эфира 5, 13E-9-альфа-11-альфа, 15(RS)-триокси-16-метил-18,19,20-тринор-17-5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты разделяют на два эписмера 15S в 15R хроматографической очисткой на силикагеле с использованием смеси этилацетата с н-гексаном в соотношении 9:1 в качестве элюента, в результате чего получают 0,49 г

9-ацетатного метилового эфира 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16-метил-18, 19, 20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5, 13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = +32,7^\circ$ (с-1, хлороформ) и 0,51 г соответствующего 15R эписмера, 9-ацетатного метилового эфира 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15R-триокси-16-метил-18, 19, 20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5, 13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = +9,8^\circ$ (с-1, хлороформ).

Пример 3. Перемешиваемый раствор 0,25 г 9-ацетатного метилового эфира 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18, 19, 20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5, 13-диеновой кислоты в 10 мл метанола обрабатывают растворы 0,10 г гидрата окиси лития в 1 мл воды. Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, а затем нейтрализуют до величины pH, равной 6,2 добавлением в нее 10%-ного водного раствора первичного кислого фосфата натрия, подвергают экстракционной обработке этилацетата, промывают рас- 15 соллом и сушат. Растворитель удаляют с получением 0,22 г 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18, 19, 20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5, 13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = +26,8^\circ$ (с-1, этанол).

В соответствии с описанной процедурой с использованием 9-ацетатного метилового эфира 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15R-триокси-16S-метил-18, 19, 20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5, 13-диеновой кислоты по- 40 лучают чистую 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15R-триокси-16S-метил-18, 19, 20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5, 13-диеновую кислоту, $(\alpha)_D = +5,5^\circ$ (с-1, этанол).

Осуществлением аналогичной процедуры получают следующие соединения, где величины $(\alpha)_D$ приведены для концентраций С-1 в этаноле:

5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18, 19, 20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5, 13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = +28,2^\circ$;

5Z, 13E-9-альфа-11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-13, 19, 20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-5, 13-диеновая кислота $(\alpha)_D = +27,5^\circ$;

5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-этил-18, 19, 20-тринор-

-17-(2'-фурил)-проста-5, 13-диеновая кислота $(\alpha)_D = +29^\circ$;

5Z, 13E-9-альфа-11-альфа, 15S-триокси-16S-этил-18, 19, 20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-5, 13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = +24,8^\circ$;

5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-этил-18, 19, 20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5, 13-диеновая кислота $(\alpha)_D = +27^\circ$;

5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18, 19, 20-тринор-17-(5-этил-2'-фурил)-проста-5, 13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = +31,6^\circ$ и соответствующие 16R-эписмеры, в частности;

5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16R-метил-18, 19, 20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5, 13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = +30,6^\circ$;

5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16R-метил-18, 19, 20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-5, 13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = +31^\circ$ и 15R эписмеры

всех указанных соединений.

Пример 4. В раствор 0,260 г 9-ацетатного метилового эфира 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18, 19, 20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5, 13-диеновой кислоты в 8 мл сухого дихлорметана добавляют 0,126 мл ДПП и 0,010 г п-толуолсульфокислоты. Раствор пере- 30 мешивают при комнатной температуре (25°C) в течение 2 ч, затем его разбавляют 50 мл диэтилового эфира и дважды промывают 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия, дважды промывают водой, а затем сушат. Растворитель удаляют в вакууме, сырой продукт растворяют в 10 мл метанола и добавляют в раствор 0,1 г карбоната калия, затем раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, 45 после чего его обрабатывают 30%-ным водным раствором первичного кислого фосфата натрия (30 мл) и подвергают экстракционной обработке 4 порциями по 20 мл этилацетата. Органическую

фазу промывают, сушат и растворитель отгоняют в вакууме. Остаток очищают хроматографической обработкой на силикагеле с использованием смеси этилацетата с н-гексаном в соотношении 40:60 в качестве элюента, в результате чего получают 0,265 г чистого 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18, 19, 20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5, 13-ди-

еновая кислота - метиловый эфир-11,15-бис-ТПП-эфир.

Полученный продукт растворяют в 3 мл сухого бензола и 1 мл сухого ДМСО, а затем проводят его реакцию с 0,144 г ДИК совместно с несколькими каплями пиридинетрифторацетатного раствора (0,6 мл пиридина и 0,25 мл трифторуксусной кислоты) и пиридина в качестве катализатора. Реакционную смесь подогревают до 35°C в течение 1 ч при перемешивании, разбавляют 25 мл бензола, а затем добавляют 2 мл 6%-ного водного раствора первичного кислого фосфата натрия. Шлам отфильтровывают, твердую фазу промывают 5 мл бензола, органическую фазу отделяют, четыре раза промывают 2 мл воды, затем сушат и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,250 г сырого 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота - метиловый эфир - 11,15-бис-ТПП-эфир. Сырой продукт растворяют в 4 мл смеси уксусной кислоты, воды и ТГФ в соотношении 4:2:1 и перемешивают при 40°C в течение 3 ч; смесь охлаждают 50 мл смеси воды со льдом и четырежды подвергают экстракционной обработке 20 мл этилацетата. Органическую фазу промывают 10 мл 5%-ного раствора первичного кислого фосфата натрия в воде, 10 мл воды, а затем сушат, растворитель удаляют в вакууме и сырой продукт подвергают хроматографической обработке на силикагеле с получением 0,128 г чистого метилового эфира 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты (α)_D = -59,2° (C-1, хлороформ).

Пример 5. В раствор 0,53 г 13E-9-альфа, 11-альфа, 15-триокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-13-диеновая кислота-11,15-бис-ТПП-эфира в 4,5 мл сухого бензола и 1,5 мл сухого ДМСО добавляют 0,285 г ДИК совместно с несколькими каплями пиридинетрифторацетатного раствора полученного из 0,6 мл пиридина и 0,25 мл трифторуксусной кислоты и пиридина в качестве катализатора. Реакционную смесь подогревают до 30°C в течение 1 ч при перемешивании, разбавляют 20 мл бензола, а затем в нее добавляют 5 мл водного 6%-ного раство-

ра первичного кислого фосфата натрия. Шлам профильтровывают и твердую фазу промывают 20 мл бензола. Органическую фазу отделяют, промывают водой, высушивают и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,640 г желтого маслоподобного продукта. Этот сырой продукт подвергают хроматографической обработке в колонке с силикагелем с использованием смеси этилацетата с н-гексаном и несколькими каплями триэтиламина в качестве элюента, в результате чего получают в виде прозрачного маслоподобного продукта 0,480 г 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-13-еновая кислота-11,15-бис-ТПП-эфира, (α)_D = -85° (C-1, хлороформ). Этот продукт далее растворяют в 10 мл смеси уксусной кислоты с водой в соотношении 2:1 и перемешивают раствор при 40°C в течение 3 ч. Затем смесь резко охлаждают и подвергают четырехкратной экстракционной обработки 20 мл этилацетата. Органическую фазу промывают водой, высушивают и растворитель отгоняют в вакууме. Сырой продукт подвергают хроматографической обработке в колонке с силикагелем с использованием смеси этилацетата с н-гексаном в соотношении 8:2 в качестве элюента, в результате чего получают 0,230 г чистой 13E-9-окси-11-альфа, 15-диокси-16-метил-18,19,20-трипор-17-(2'-фурил)-проста-13-еновой кислоты в виде маслоподобного продукта, (α)_D = -53° (C-1, этанол). В соответствии с той же самой процедурой получают эпимерную 13E-9-оксо-11-альфа, 15R-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-13-еновую кислоту, (α)_D = -72° (C-1, этанол).

В соответствии с аналогичной процедурой получают следующие соединения, где величины (α)_D приведены для концентрации C-1 в этаноле:

5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота, (α)_D = -54°;

5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота, (α)_D = -55,4°;

5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-

-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = 53,8^\circ$;

5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = -56^\circ$;

5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = -61^\circ$;

5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = -60,4^\circ$;

5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-этил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота, $(\alpha)_D = -68^\circ$;

13E-9-оксо (11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(3'-ферил)-проста-13-еновая кислота, $(\alpha)_D = -56^\circ$;

13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-13-еновая кислота, $(\alpha)_D = -50^\circ$;

13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-13-еновая кислота, $(\alpha)_D = -58^\circ$;

13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-13-еновая кислота, $(\alpha)_D = -60,5^\circ$;

13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-13-еновая кислота, $(\alpha)_D = -64^\circ$;

13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-этил-2'-фурил)-проста-13-еновая кислота, $(\alpha)_D = -68,7^\circ$; а также 15R- и 16R-эпимеры всех перечисленных соединений, в частности:

13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16R-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-13-еновая кислота, $(\alpha)_D = -68,5^\circ$;

5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16R-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,18-диеновая кислота, $(\alpha)_D = -71^\circ$.

Пример 6. Конверсия блокированной формы соединения I в другое соединение I.

Проводят реакцию раствора 1,65 г 5Z, 13E-9-альфа-11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-

-фурил)-проста-5,13-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота - 11,15-бис-ТПП-эфира в 20 мл диэтилового эфира с 1 н. раствором диазометана до образования стойкой желтой окраски. Растворитель выпаривают в вакууме с получением 1,67 г сырого метилового эфира, который очищают хроматографической обработкой на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси этилацетата с н-гексаном и триэтиламинном в соотношении 50:50:0,1 в результате чего получают 1,48 г сырого 5Z 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси 16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота - метиловый эфир - 11,15-бис-ТПП-эфира, $(\alpha)_D = +36,2^\circ$ (с-1, хлороформ), 11,15-бис-ТПП-эфирные защитные группы удаляют обработкой водным раствором уксусной кислоты в соответствии с процедурой, описанной в примере 5, в результате чего получают метиловый эфир 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18,19, 0-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = +25,04^\circ$ (с-1, этанол).

Пример 7. Конверсия защищенной формы соединения I в другое соединение формулы I.

Раствор 1,12 г 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота - метиловый эфир-11,15-бис-ТПП-эфира в 20 мл ацетона охлаждают до -25°C , а затем обрабатывают 1,279 мл реактива Джонса, добавленного в течение 10 мин, поддерживая температуру в интервале от -25 до -30°C . Реакционную смесь нагревают до -10°C и выдерживают при этой температуре в течение 30 мин. После разложения избытка реактива Джонса добавлением 1 мл изопропанола смесь разбавляют 60 мл бензола, органическую фазу неоднократно промывают насыщенным водным раствором сульфата аммония до нейтральной реакции, высушивают и выпаривают досуха, в результате чего получают 1,0 г сырого 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота - метиловый эфир - 11,15-бис-ТПП-эфира. Раствор этого сырого продукта в 4 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл воды

подогревают до 40°C и выдерживают при этой температуре в течение 90 мин, а затем резко охлаждают добавлением 100 мл смеси воды со льдом, подвергают экстракционной обработке 200 мл этилацетата и органическую фазу промывают 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия и водой. Растворитель выпаривают в вакууме и сырой продукт подвергают хроматографической обработке в колонке с силикагелем с использованием смеси этилацетата с н-гексаном в соотношении 8:2, в результате чего получают 0,337 г чистого метилового эфира 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = -53,4^\circ$, $(\alpha)_D = -334,3^\circ$ (с = 1, этанол 95°), ЯМР-спектрограмма (с CDCl₃, бч. 1000000 ч.): 0,87 (3H, д., CH₃-C₁₇); 5,35 (2H, м, дельта - 5,6); 5,60 (2H, м., дельта - 13,14); 6,00, 6,27, 7,23 (3H, фурил).

Аналогичным путем получают следующие соединения, у которых значения $(\alpha)_D$ приведены для концентрации С-1 этанола:

метильный эфир 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = -52^\circ$;

метильный эфир 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = -53^\circ$;

метильный эфир 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = -52,5^\circ$;

метильный эфир 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = -59,2^\circ$;

5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота, метильный эфир, $(\alpha)_D = -57^\circ$;

метильный эфир 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-этил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты, $(\alpha)_D = -67^\circ$;

метильный эфир 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты $(\alpha)_D = -65^\circ$;

13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-13-еновая кислота, метильный эфир, $(\alpha)_D = -51,8^\circ$;

метильный эфир 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-13-еновой кислоты, $(\alpha)_D = -54^\circ$;

метильный эфир 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-13-еновой кислоты $(\alpha)_D = -59^\circ$; и соответствующие 15 и 16 эпимеры.

Пример 8. Конверсия соединения I в его соль.

Раствор 0,203 г 5, 13E-9-альфа, 15S-триокси-16-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты в 5 мл этанола обрабатывают 5 мл 0,1 н. раствора гидрата окиси натрия. Спирт удаляют в вакууме и водный раствор лиофилизуют с получением 0,210 г сухой натриевой соли 5Z, 13E-9-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты в виде белого порошка, $(\alpha)_D = +28,7^\circ$ (с=1, этанол).

Аналогичным путем получают следующие натриевые соли:

натриевая соль 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты;

натриевая соль 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты;

натриевая соль 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(3'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты;

натриевая соль 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты;

натриевая соль 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа; 15S-триокси-16S-этил-18,19,20-тринор-17-(5'-метил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты;

натриевая соль 5Z, 13E-9-альфа, 11-альфа, 15S-триокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(5'-этил-2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты;

а также аналогичны 15R и 16R-эпимеры.

Пример 9. Раствор 500 мкг метилового эфира 5Z, 13E-9-оксо-11-альфа, 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-

-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты в 6 мл этанола стерилизуют пропусканием через задерживающий бактерии фильтр. Порции по 0,1 мл помещают в 1-миллилитровые ампулы, которые затем запаивают. Содержимое ампулы разбавляют 1 мл раствора трис-гидрохлоридного буфера, величина РН которого составляет 3,6, в результате чего получают раствор, готовый для введения в организм путем инъекции.

Фармакологические свойства соединений, указанных в заготовке от А до F сравнивают с фармакологическими свойствами известных соединений E₂, т.е. природного простагландина E₂ и фармакологическими свойствами известных аналогичных соединений PCF₂, т.е. природного простагландина F₂.

Соединение А: 5Z, 13E-9-оксо-11 α , 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты сложный метиловый эфир.

Соединение В: 5Z, 13E-9-оксо-11 α , 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота.

Соединение С: 13E-9-оксо-11 α , 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-13-еновой кислоты сложный метиловый эфир.

Соединение D: 13E-9-оксо-11 α , 15S-диокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-13-еновая кислота.

Соединение E: 5Z, 13E-9 α , 11 α , 16S-триокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновой кислоты сложный метиловый эфир.

Соединение F: 5, 13E-9 α , 11 α , 15S-триокси-16S-метил-18,19,20-тринор-17-(2'-фурил)-проста-5,13-диеновая кислота.

Соединение от А до F, например, в тех случаях, когда они подвергаются испытаниям в качестве противоязвенных агентов, показали, что обладают терапевтическим индексом, превышающим терапевтический индекс PGE₂, что подтверждается значениями, указанными в табл. 1, в которой представлены данные, относящиеся к противоязвенной активности по отношению к язвам, вызванным оральным применением этанола для крыс.

Ингибирующая активность по отношению к язвам, вызванным применением

этанола, определена следующим образом. Для проведения этих опытов использовали самцы крыс весом 190 $\pm$ 10 г, которым не давали есть в течение 15 ч, но которые имели свободный доступ к воде.

Животные подвергаются обработке путем орального ввода соединений за 5 мин до того, как им вводят 95%-ный этанол, в количестве 2 мл на 1 кг живого веса.

Спустя 1 ч, после ввода крысам этанола, крысы умерщвляются путем шейной транслокации, и производят слив крови, а затем желудки, защемленные у привратного сфинктера и сардия, быстро удаляют, заполняют соляным раствором, погружают в 0,4%-ный формалин на 30 с в соответствии с методикой Хансона и Броди (Hanson Brodie, J. Appl. Physiol 15, 291, 1960), которые открывают вдоль большого искривления и исследуют на язвенную болезнь в соответствии с произвольной шкалой.

Противоязвенный эффект оценивается кривой отклика по дозе и выражен через ED₅₀, представляющей собой дозу, которая снижает на 50% влияние этанола. Более того соединения E и F исследовали в качестве литеолитических агентов. Их терапевтический индекс является более высоким по сравнению с терапевтическим индексом природного простагландина PGF₂, что подтверждается данными, указанными в приводимой далее табл. 2.

Литеолитическую активность определяют следующим образом.

Вирджинские хомяки (Чарльз Ривер, Италия), весом 90-120 г подвергают спариванию каждую ночь со взрослыми самцами. Каждое утро следующего дня берут вагинальные мазки на сперматозоиды и беременные хомяки идентифицировались, как находящиеся в состоянии беременности, равной одному дню.

На утро пятого дня беременности указанные животные подвергаются обработке с помощью целевых соединений (в виде растворов в пропиленгликоле), ввод которых осуществлялся подкожно, в количестве 0,1 мл (100 г живого веса). На десятый день беременности после лапаротомии при легкой анестезии, проведенной с помощью простого эфира, производят проверку утробы.

и, если там не содержится сколько-нибудь заметного зародыша, то беременность считалась прерванной.

С тем, чтобы получить дозу, прерывающую беременность у 50% животных (ED_{50}) используют различные дозы каждого из соединений.

Острая токсичность соединений оценивается на самцах мышей породы CD-1 (Чарльз Ривер, Италия).

Целевое соединение, растворенное в пропиленгликоле, вводится животным при различных уровнях дозы (8-13 животных на дозу) путем внутрибрюшного ввода, доза составляет 0,05 мл/10 г живого веса и производится оценка дозы, вызвавшей смерть 50% животных (LD_{50}) к седьмому дню после обработки.

Данные, представленные в табл. 1 и 2, показывают, что целевые соединения, оказываются значительно более активными по сравнению с природными аналогами.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Противоязвенная активность ED_{50} , мг/кг	Острая токсичность 50, мг/кг
5 PGE_2	36	500
A	0,33	400
10 B	0,25	380
C	0,8	380
D	0,5	370

Т а б л и ц а 2

Соединение	Лютеолитическая активность ED_{50} , мг/кг	Острая токсичность 50, мг/кг
15 PG_2F	0,048	53
20 E	0,0025	81
25 F	0,0020	80

Редактор С. Патрушева

Составитель А. Шагова

Техред Л. Олийник Корректор М. Максимилинец

Заказ 3566/59

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101