



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 09.07.74 (P. 172 572)

Pierwszeństwo: 11.07.73 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1978

MKP C07c 61/36
C07c 69/74

Int. Cl² C07C 177/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklopentanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklopentanu, a w szczególności pochodnych kwasu 5-transprostenowego, wykazujących aktywność luteolityczną. Dzięki temu nowe związki są użyteczne jako środki antykoncepcyjne, środki wywołujące pracę porodową, przerywające ciążę, regulujące cykl rujowy, obniżające ciśnienie krwi, usuwające skurcz oskrzeli, hamujące agregację płytek krwi i wydzielanie soku żołądkowego, a także jako dodatki do nasienia przy sztucznym unasienianiu zwierząt domowych, powodując wzrost skuteczności unasieniania, zwłaszcza u świń i u bydła.

Nowe pochodne prostanu, wytwarzane sposobem według wynalazku, są objęte wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza rodnik karboksylowy lub alkoksycarbonylowy do 11 atomów węgla, albo R² oznacza rodnik hydroksylowy a R³ oznacza atom wodoru albo R² i R³ razem tworzą grupę ketonową, A oznacza rodnik etylenowy lub transwinylenowy, Y oznacza bezpośrednie wiązanie, albo rodnik alkilidenowy lub alkilidenoksy o 1—5 atomach węgla, w którym część alkilidenowa jest związana z atomem węgla grupy —CH/OH/— a atom tlenu jest związany z podstawnikiem R⁴, R⁴ oznacza rodnik fenyłowy lub naftyłowy, które mogą być niepodstawione lub podstawione atomami chlorowca, rodnikami nitrowymi, hydroksylowymi lub fenyłowymi, albo rodnikami alkilowymi, alkenylowymi, chlorowcoalkilowymi, alkoksy-

2

lowymi, alkenyloksylowymi lub acyloaminowymi, każdy zawierający do 4 atomów węgla, lub rodnikami dwualkiloaminowymi, w których alkil zawiera 1—3 atomy węgla, przy czym pochodna o wzorze 1 może być podstawiona przy atomie węgla 2, 3 lub 4 rodnikiem alkilowym o 1—4 atomach węgla. Wzór 1 obejmuje także sole dopuszczalne farmaceutycznie lub weterynaryjnie dla tych związków, dla których R¹ oznacza rodnik karboksylowy.

Odpowiednim rodnikiem o symbolu R¹ oznaczającym rodnik alkoksycarbonylowy, jest rodnik metoksycarbonylowy, etoksycarbonylowy, n-butoksycarbonylowy lub n-decyloksycarbonylowy, a zwłaszcza rodnik alkoksycarbonylowy do 5 atomów węgla.

Odpowiednikiem rodnikiem o symbolu Y oznaczającym rodnik alkilidenowy, lub odpowiednim podstawnikiem części alkilidenowej rodnika o symbolu Y oznaczającego rodnik alkilidenoksyłowy, jest rodnik metylenowy, etylidenowy, izopropylidenowy, propylidenowy, 1-metylopropylidenowy lub 1-etylopropylidenowy, a w szczególności rodnik o 1—3 atomach węgla, zwłaszcza metylenowy lub izopropylidenowy.

Odpowiednimi podstawnikami chlorowcowymi w rodniku R⁴ są atomy chloru, bromu lub fluoru, a odpowiednie podstawniki alkilowe, alkoksy, alkenyłowe, alkenyloksy lub acyloaminowe do 4 atomów węgla są takie jak metyłowy, III-rzęd-

-butylowy, alilowy, metoksy, aliloksy lub acetamido, odpowiednie podstawniki chloroalkilowe o 1—4 atomach węgla to rodniki chloroalkilowy lub fluoroalkilowy, np. trójfluorometylowy. Korzystny rodnik dwualkiloaminowy to rodnik o jednakowych alkilach, np. dwumetyloaminowy.

Zatem odpowiednimi podstawionymi rodnikami aryłowymi są chlorofenyłowy, chloronaftyłowy, bromofenyłowy, fluorofenyłowy, tolilowy, ksylilowy, metylonafyłowy, III-rz.-butylofenyłowy, metylochlorofenyłowy, trójfluorometylofenyłowy, hydroksyfenyłowy, metoksyfenyłowy, metoksynaftyłowy, bifenyłilowy, dwumetyloaminofenyłowy i czterowodoronaftyłowy.

Korzystne rodniki aryłowe zawierają nie więcej niż 2. podane powyżej podstawniki. W szczególności R^4 oznacza rodnik fenyłowy, 1-naftyłowy, 2-naftyłowy, 2-, 3- i 4-chlorofenyłowy, 4-bromofenyłowy, 2-, 3- i 4-fluorofenyłowy, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- i 3,5-dwuchlorofenyłowy, 2-, 3- i 4-tolilowy, 2,3-, 3,4-, i 3,5-ksylilowy, 4-III-rz.-butylofenyłowy, 3-alilofenyłowy, 3-trójfluorometylofenyłowy, 4-hydroksyfenyłowy, 2-, 3- i 4-metoksyfenyłowy, 4-bifenyłilowy, 3-dwumetyloaminofenyłowy, 2-chloro-4-metylofenyłowy, 1-chloro-2-naftyłowy, 4-chloro-2-naftyłowy, 6-metylo-2-naftyłowy, 6-metoksy-2-naftyłowy i 5, 6, 7, 8-czterowodoro-2-naftyłowy.

Szczególnie korzystnymi rodnikami aryłowymi są rodniki fenyłowy, 3- i 4-chlorofenyłowy oraz 3- i 4-trójfluorometylofenyłowy. Odpowiednim rodnikiem alkilowym do 4 atomów węgla występującym jako podstawnik przy atomach węgla 2, 3 lub 4 jest rodnik metylowy, korzystnie przy atomie węgla 2.

Farmaceutycznie lub weterynaryjnie dozwolonymi solami są takie sole, jak amoniowe, alkiloamoniowe zawierające 1—4 rodników alkilowych każdy o 1—6 atomach węgla, alkanoloamoniowe zawierające 1—3 rodników 2-hydroksyetylowych i sole metali alkalicznych, takie jak sole trójetyloamoniowe, etanoloamoniowe, dwuetanoloamoniowe, sodowe i potasowe.

Związki o wzorze 1 zawierają co najmniej cztery asymetryczne atomy węgla, a mianowicie atomy węgla 8, 11, 12 i 15, przy czym względną konfigurację trzech z nich, a mianowicie atomów węgla 8, 11 i 12 zaznaczono we wzorze 1. Ponadto atomy węgla 2, 3, 4, 9 i 16 mogą być podstawione asymetrycznie, tak że związki o wzorze 1 występować mogą w co najmniej dwóch odmianach optycznie czynnych. Użyteczne właściwości racematu w różnym stopniu odnoszą się do izomerów optycznych i wobec tego wynalazek obejmuje swym zakresem tak racemiczną odmianę związków jak i każdą odmianę optycznie czynną wykazującą wyżej opisane właściwości użyteczne, przy czym sposób otrzymywania tych odmian optycznie czynnych oraz sposób określania ich indywidualnych właściwości biologicznych są znane.

Powyższa definicja dotyczy obu epimerów C-15. Wszystkie wzory chemiczne, podane w dalszej części opisu, przedstawiają tę samą stereochemię

przy atomach węgla C-8, 9, 11 i 12, jaką pokazano we wzorze 1.

Szczególną grupę pochodnych cyklopentanu wytwarzanych sposobem według wynalazku stanowią związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik karboksylowy lub metoksykarbonyłowy, zwłaszcza rodnik karboksylowy, R^2 oznacza rodnik hydroksylowy a R^3 oznacza atom wodoru, albo R^2 i R^3 razem tworzą grupę ketonową, A oznacza rodnik trans-winylenowy, Y oznacza bezpośrednie wiązanie lub rodnik metylenowy, izopropylidenowy, metylenoksy lub izopropylidenoksy, R^4 oznacza rodnik fenyłowy, 3- lub 4-chlorofenyłowy lub 3- lub 4-trójfluorometylofenyłowy, a w przypadku wytwarzania związków w których wzorze R^1 oznacza rodnik karboksylowy, farmaceutycznie lub weterynaryjnie dozwolone sole, jak podano powyżej.

Korzystną grupę związków, ze względu na wysoką aktywność luteolityczną, stanowią pochodne cyklopentanu o wzorze 1, w którym Y oznacza rodnik metylenoksy a R^4 oznacza rodnik fenyłowy lub naftyłowy, ewentualnie podstawione rodnikiem chloro-, fluoro- lub trójfluorometylowym, a zwłaszcza te pochodne cyklopentanu, w których wzorze R^1 oznacza rodnik karboksylowy, metoksykarbonyłowy lub etoksykarbonyłowy, R^2 oznacza rodnik hydroksylowy, R^3 oznacza atom wodoru, A oznacza rodnik trans-winylenowy, Y oznacza rodnik metylenoksy a R^4 oznacza rodnik 3- lub 4-chlorofenyłowy, albo 3- lub 4-trójfluorometylofenyłowy.

Korzystną grupę pochodnych cyklopentanu według wynalazku, ze względu na zdolność hamowania wydzielania soku żołądkowego, stanowią związki o wzorze 1, w którym Y oznacza rodnik izopropylidenoksy, a R^4 oznacza rodnik chlorofenyłowy lub trójfluorometylofenyłowy, a zwłaszcza te związki, w których R^1 oznacza rodnik karboksylowy, metoksykarboksylowy lub etoksykarbonyłowy, zwłaszcza karboksylowy, R^2 oznacza rodnik hydroksylowy, a R^3 oznacza atom wodoru, albo, korzystnie, R^2 i R^3 razem tworzą grupę ketonową, A oznacza rodnik trans-winylenowy, Y oznacza rodnik izopropylidenoksy, a R^4 oznacza rodnik chlorofenyłowy, a zwłaszcza rodnik 4-chlorofenyłowy.

Jako konkretne korzystne pochodne cyklopentanu o wzorze 1 wymienia się kwas 16-(3-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhydroksy-17, 18, 19, 20 — czteronor-5-trans, 13-trans-prostodienowy, kwas 9 α , 11 α , 15-trójhydroksy 16-(3-trójfluorometylofenoksy)-17, 18, 19, 20-czteronor-5-trans, 13-trans-prostandienowy, kwas 16-(4-chlorofenoksy)-11 α , 15-dwuhydroksy-16-metylo-9-keto-18, 19, 20-trójnor-5-trans, 13-transprostadienowy, kwas 9 α , 11 α , 15-trójhydroksy-16-fenylo-17, 18, 19, 20-czteronor-5-trans, 13-transprostadienowy, kwas 11 α , 15-dwuhydroksy-9-keto-16-fenylo-17, 18, 19, 20-tetranor-5-trans, 13-transprostadienowy i kwas 11 α , 15-trójhydroksy-9-keto-15-(4-trójfluorometylofenylo)-16, 17, 18, 19, 20-pięcionor-5-trans, 13-trans-prostadienowy.

Według wynalazku, sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklopentanu o wzorze ogólnym 1,

w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A i Y mają znaczenia podane wyżej przy definiowaniu tego wzoru, polega na tym, że rozdziela się mieszaninę pochodnej 5-trans-cyklopentanu o wzorze 1 i odpowiedniego izometru 5-cis.

Odpowiednią metodą wydzielania związku 5-trans o wzorze 1 z mieszaniny związków 5-cis i 5-trans jest chromatografia, na przykład na żelu krzemionkowym nasyconym azotanem srebra, lecz można stosować i inne znane metody rozdzielania mieszanin cis-trans, np. krystalizację frakcyjną.

Wyjściową mieszaninę izomerów cis i trans, z której sposobem według wynalazku wydzieli się izomer trans, można otrzymać, na przykład, z laktolu o wzorze 2, w którym A, Y i R^4 mają wyżej podane znaczenia, a R^{11} i R^{12} każde niezależnie oznacza rodnik czterowodoropiran-2-ylowy lub alkanoilowy, w reakcji z ylidem wytworzonym z soli (4-karboksybutylo)-trójfenylofosfoniowej, np. z bromku i butylolitu w rozpuszczalniku, np. w sulfolanie, i hydrolizę grup ochronnych R^{11} i R^{12} . Jeśli w powyższej reakcji wytwarzania ylidu stosuje się zasadę sodową, wówczas otrzymuje się mieszaninę, która w przeważającym stopniu zawiera izomer cis, natomiast użycie butylolitu w sulfolanie daje mieszaninę zawierającą do około 40% izomeru trans. Grupy ochronne R^{11} i R^{12} usuwa się przez potraktowanie kwasem, na przykład kwasem octowym, lub zasadą, na przykład węglanem potasu w metanolu.

Wyjściową mieszaninę izomerów cis i trans można także otrzymać przez fotolizę łatwiej dostępnego izomeru cis, np. napromieniowując go, w pozbawionym tlenu roztworze benzen/metanol zawierającym 2 równoważniki siarczku dwufenylowego, światłem o długości fali 350 nanometrów przez okres 24 godzin.

Jest rzeczą oczywistą, że postać optycznie czynną związku można otrzymać albo przez rozdzielanie racematu albo przez użycie postaci optycznie czynnej wyjściowego surowca.

Jak wspomniano na wstępie, pochodne cyklopentanu wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują aktywność luteolityczną. Na przykład kwas 16-(3-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15 α -trójhdroksy-5-trans, 13-transprostadienowy w badaniu luteolitycznym u chomika, przy podawaniu podskórnym, wykazuje działanie 50 razy silniejsze niż prostaglandyna $F_{2\alpha}$. W związku z tym nowe pochodne o wzorze 1 są użyteczne np. do wywołania pracy porodowej i w tym celu stosuje się je w taki sam sposób jak naturalne prostaglandyny E_1 i E_2 , a który polega na dożylnym, pozajajowym lub doowodnionym podawaniu jałowych, w zasadzie wodnych roztworów zawierających 0,01–10 mikrogramów/ml, korzystnie 0,01–1 mikrogram/ml substancji czynnej, aż do rozpoczęcia pracy porodowej. Z tym przeznaczeniem nowe związki mogą być użyte łącznie lub równocześnie ze stymulatorem mięśnia macicy, takim jak oksytocyna, w sposób znany w przypadku stosowania prostaglandyny $F_{2\alpha}$ łącznie lub równocześnie z oksytocyną w celu wywołania pracy porodowej.

Związek wytwarzany sposobem według wynalazku może być stosowany do regulacji cyklu rurowego u zwierząt łącznie lub równocześnie z gonadotropiną, taką jak PMSG (gonadotropina surowicy kłaczy ciężarnych) lub HCG (ludzka gonadotropina komórkowa) w celu przyspieszenia rozpoczęcia następnego cyklu.

Środek farmaceutyczny lub weterynaryjny zawiera pochodną cyklopentanu o wzorze 1 razem z farmaceutycznie lub weterynaryjnie dozwolonym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem.

Środek może być w postaci odpowiedniej do podawania doustnego, takiej jak tabletki lub kapsułki, w postaci odpowiedniej do inhalacji, takiej jak aerozol lub roztwór do rozpylania, w postaci odpowiedniej do podawania pozajelitowego, takiej jak jałowe wodne lub olejowe roztwory lub zawiesiny do wstrzykiwania, albo w postaci czopków do stosowania doodbytniczego lub dopochwowego. Wytwarza się je znanymi metodami, przy czym mogą zawierać zwykle stosowane zarobki.

Przykładowy przepis na środek farmaceutyczny do wstrzykiwania:

Składnik	% wag./obj.
kwas 16-(4-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15-trójhdroksy-17, 18, 19, 20-czteronor-5-trans-prostadienowy	0,003
fosfonian sodowy	2,90
wodorofosforan sodowy	0,30
woda do iniekcji	do 100

Fosforan sodowy rozpuszcza się w około 80% wody, po czym dodaje i rozpuszcza pochodną kwasu prostadienowego, a następnie wodorofosforan sodowy. Roztwór po doprowadzeniu do pełnej objętości wodą do iniekcji i ustaleniu pH 6,7–7,7 przesącza się aby usunąć części stałe, wyjaławia przez filtrację i napełnia w warunkach aseptycznych jałowe ampułki ze szkła obojętnego. Bezpośrednio przed użyciem zawartość ampułki rozcieńcza się chlorkiem sodowym według Farmakopei Brytyjskiej.

Wynalazek objaśniają, nie ograniczając jego zakresu, poniższe przykłady.

Przykład I. Mieszaninę kwasu 16-(3-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15 α -trójhdroksy-17, 18, 19, 20-czteronor-5-cis, 13-trans-prostadienowego i odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans poddano chromatografii cienkowarstwowej na płytkach pokrytych żelalem krzemionkowym Merck'a GF 254, uprzednio nasyconym azotanem srebra. Chromatogramy rozwijano 10% kwasem octowym w octanie etylu i położenie rozdzielonych związków ustalano w wycinku żelu usuniętym z jednego boku płytki, przy pomocy natryśnięcia wycinka roztworem siarczanu cerowego i wywołania przez ogrzanie.

Izomer trans wykazywał wartość $R_f = 0,4$, izomer cis wartość $R_f = 0,3$. Wycinki żelu odpowiadające położeniem izomerowi trans wyodrębniono z płytki i wymyto z nich żądany kwas 16-(3-chlorofenoksy)-9 α , 11 α , 15 α -trójhdroksy-17, 18, 19, 20-

czteronor-5-trans, 13-trans-prostadienowy. Widmo NMR w deuteriochloroformie wykazało następujące charakterystyczne wartości δ :

2,28	, 2 H , triplet,	$\text{CH}_2\text{—COOH}$
3,98	, 3 H ,, multiplet	$\left. \begin{array}{l} \\ \\ \\ \end{array} \right\} > \text{CH—O—}$
4,16	, 1 H , multiplet	
4,46	, 1 H , multiplet	
5,50	, 2 H , multiplet, protony olefinowe	
		5,6-trans
5,70	, 2 H , multiplet, protony olefinowe	13, 14-trans
6,8 — 7,4	, 4 H , multiplet, protony aromatyczne.	

Widmo masowe pochodnej cztero/trójmetylosilowej/ wykazało $(\text{M—CH}_3)^+ = 697, 3000$ (wyliczone dla $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{ClO}_6\text{Si}_4 = 697,3017$).

Wyjściową mieszaninę związków 5-cis, 13-trans i 5-trans, 13-trans otrzymano w następujący sposób:

156 mg (0,35 milimola) bromku (4-karboksybutylo)trójfenylofosfoniowego suszono przez godzinę w 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym rozpuszczono w 2,7 ml sulfolanu w atmosferze obojętnej. Do otrzymanego roztworu wkroplono 290 mikrolitrów 2,29 molarnego roztworu n-butylo-litu w heksanie i całość mieszało w 35°C przez 45 minut. 67 mg (0,13 milimola) 4- β -(4-/3-chlorofenoksy)-3 α -czterowodoropiranyloksy-2-(-butenylo-1-trans)-2, 3, 3 $\alpha\beta$, 6 $\alpha\beta$ -czterowodoro-2-hydroksy-5 α -(czterowodoropiranyloksy-2/-cyklopenteno(b)-furanu) poddano destylacji azeotropowej z toluenem i osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym rozpuszczono w mieszaninie 0,8 ml sulfolanu i 0,27 ml toluenu i dodano do roztworu związku fosforowego. Po upływie 2 godzin mieszaninę rozcieńczyło 10 ml wody i ekstrahowano czterokrotnie po 10 ml eteru.

Ekstrakty eterowe odrzucono, a roztwór wodny doprowadzono do pH 3,0 ln kwasem szczawiowym i i ekstrahowano pięciokrotnie po 10 ml mieszaniny 1:1 eteru i pentanu. Ekstrakty połączone i po osuszeniu odparowano z nich rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono metodą cienkowarstwowej chromatografii preparatywnej na płytkach pokrytych żelem krzemionkowym GF 254 przy użyciu 5% roztworu metanolu w chlorku metylenu, otrzymując mieszaninę kwasu 16-(3chlorofenoksy)-9 α -hydroksy-11 α , 15 α -dwu(czterowodoropiranyloksy-2)-17, 18, 19, 20-czteronor-5-cis, 13-trans-prostadienowego i odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans, o wartości $R_F = 0,3$.

Mieszaninę 63 mg eterów dwu-(czterowodoropiranylowych) rozpuszczono w 0,46 ml czterowodorofuranu, po czym dodano 3,7 ml mieszaniny 2:1 kwasu octowego i wody i całość przez 2 godziny ogrzewano w 50°C. Otrzymaną pozostałość osuszono przy pomocy destylacji azeotropowej z toluenem, otrzymując żadaną mieszaninę związków 5-cis, 13-trans i 5-trans, 13-trans.

Przykład II. Postępowano jak w pierwszej części przykładu I z tą różnicą, że zamiast 16-(3-chlorofenoksy)-związku jako związku wyjściowego użyto odpowiedni 16-(3-trójfluorometylofenoksy)-związek, otrzymując kwas 9 α , 11 α , 15-trójhydro-

ksy-16-(3-trójfluorometylofenoksy)-17, 18, 19, 20-czteronor-5-trans, 13-trans-prostadienowy, o wartości $R_F = 0,4$ (10% kwas octowy w octanie etylu, żel krzemionkowy nasycony azotanem srebra).

Widmo NMR w sześciodeuteroacetonie wykazało następujące charakterystyczne wartości δ :

2,28	, 2 H , triplet ,	$\text{—CH}_2\text{COOH}$
3,9 — 4,6	, 5 H , multiplet ,	$> \text{CH—O—}$
5,45	, 2 H , multiplet, protony olefinowe	
		5,6-trans
5,65	, 2 H , multiplet, protony olefinowe	13, 14-trans

7,1 — 7,8 , 3 H , multiplet, protony aromatyczne.

16-(3-trójfluorometylofenoksy)-związek, stosowany jako związek wyjściowy, wytworzono w sposób opisany w drugiej części przykładu I, z tą różnicą, że zamiast 3-chlorofenoksy-związku użyto odpowiedniej pochodnej 3-(trójfluorometylofenoksy)butenylocyklopenteno(b)furanu.

Postępowano podobnie, stosując odpowiedni wyjściowy 16-(chlorofenylo)-16-metylo-9-keto-związek i otrzymano kwas 16-(4-chlorofenylo)-11 α , 15-dwuhydroksy-16-metylo-9-keto-18, 19, 20-trójnor-5-trans, 13-trans-prostadienowy o $R_F = 0,4$ (1% kwas octowy w octanie etylu). Widmo masowe pochodnej 9-metoksymu-trój(trójmetylosililowej) wykazało $(\text{M—CH}_3)^+ = 680,3046$ (wyliczone dla $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{NO}_5\text{Si}_3 = 680,3025$).

Przykład III. Postępowano jak w pierwszej części przykl. I, z tą różnicą, że zamiast 16-(3-chlorofenoksy)-związku użyto odpowiedni 16-fenylo-związek, otrzymując kwas 9 α , 11 α , 15 α -trójhydroksy-16-fenylo-17, 18, 19, 20-czteronor-5-trans, 13-trans-prostadienowy, o wartości $R_F = 0,35$ (10% kwas octowy w octanie etylu, żel krzemionkowy nasycony azotanem srebra). Widmo NMR w sześciodeuteroacetonie wykazało następujące charakterystyczne wartości δ :

2,28	, 2 H , triplet ,	$\text{—CH}_2\text{COOH}$
2,8	, 2 H , multiplet ,	$\text{—CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
3,5 — 4,5	, 7 H , multiplet	$> \text{CH—O—}$ oraz —OH
5,5	, 4 H , multiplet ,	protony olefinowe
7,2	, 5H , singlet,	protony aromatyczne.

Widmo masowe pochodnej cztero (trójmetylosililowej) wykazało $\text{M}^+ = 647,3360$ (wyliczone dla $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{O}_5\text{Si}_4 = 647,3443$).

Wyjściową mieszaninę związków 5-cis, 13-trans i 5-trans, 13-trans można otrzymać w sposób jak opisano w ostatniej części przykładu I, stosując oba epimery C-3 w łańcuchu bocznym 2, 3, 3 $\alpha\beta$, 6 $\alpha\beta$ -czterowodoro-2-hydroksy-4 β -(4-fenylo-3-(czterowodoropiranyloksy-2(-butenylo-1-trans)-5 α -(czterowodoropiranyloksy-2/-cyklopenteno(b)-furanu) i otrzymując mieszaninę obu epimerów C-15 kwasu 9 α -hydroksy-16-fenylo-11 α , 15-dwu(czterowodoropiranylo-2)-17, 18, 19, 20-czteronor-5-cis, 13-trans-prostadienowego oraz obu epimerów C-15 odpowiedniego związku 5-trans, 13-cis.

200 g mieszaniny eterów dwu-(czterowodoropiranylowych-2) rozpuszczono w 4,2 ml czterowodorofuranu, dodano 11,5 ml mieszaniny 2:1 kwasu octowego i wody, ogrzewano przez godzinę w

50°C, osuszono stosując destylację azeotropową z toluenem i otrzymano mieszaninę obu epimerów C-15 kwasu 9 α , 11 α , 15-trójhidroksy-16-fenilo- 17, 18, 19, 20-czteronor-5-cis, 13-trans-prostadienowego oraz obu epimerów C-15 odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans.

Mieszaninę obu par epimerów rozdzielono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na płytkach pokrytych żelem krzemionkowym Merck'a GF 254. Chromatogramy rozwijano 3% kwasem octowym w ostantie etylu. Otrzymano mieszaninę bardziej polarnych epimerów C-15 związków 5-cis, 13-trans i 5-trans, 13-cis o $R_F = 0,25$, stanowiącą żądany surowiec wyjściowy oraz mieszaninę mniej polarnych epimerów C-15 związków 5-cis, 13-trans i 5-trans, 13-trans o $R_F = 0,35$.

Przykład IV. Postępowano jak w pierwszej części przykładu I, z tą różnicą, że zamiast 16-(3-chlorofenoksy)- związku użyto odpowiedni 9-keto-16-fenilo-związek, otrzymując kwas 11 α , 15 α -dwuhydroksy-9-keto-16-fenilo- 17, 18, 19, 20-czteronor-5-trans, 13-trans-prostadienowy o $R_F = 0,35$ (10% kwas octowy w ostantie etylu, żel krzemionkowy nasycony azotanem srebra). Widmo NMR w sześciodeuteroacetonie wykazało następujące charakterystyczne wartości δ :

2,85	, 2 H , multiplet,	-CH ₂ C ₆ H ₅
3,5—4,5	, 5 H , multiplet,	>CH-O- oraz -OH
5,4	, 2 H , multiplet,	protony olefinowe
		5, 6-trans
5,6	, 2 H , multiplet,	protony olefinowe
		13, 14-trans
7,2	, 5 H , singlet,	protony aromatyczne.

Widmo masowe pochodnej trój(trójmetylosililo)-9-metoksymu wykazało $M^+ = 617,3358$ (wyliczono dla C₃₂H₅₅NO₅Si₃ = 617,3388). Wyjściową mieszaninę związków 5-cis, 13-trans i 5-trans, 13-trans otrzymano następująco:

737 mg mieszaniny złożonej z obu epimerów C-15 kwasu 9 α -hydroksy-16-fenilo-11 α , 15-bis(czterowodoropiranyloksy-2)- 17, 18, 19, 20-czteronor-5-cis, 13-trans-prostadienowego i obu epimerów C-15 odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans, wytworzoną w sposób jak opisano w drugiej części przykładu III, rozpuszczono w 16 ml czystego acetonu, oziębiono do temperatury 0°C, dodano 0,45 ml odczynnika Jones'a (kwas chromowy w acetonie) i przez 15 minut mieszano w tej temperaturze. Następnie dodano 3 krople izopropanolu i octan etylu, przemyto nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, osuszono i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano mieszaninę złożoną z obu epimerów C-15 kwasu 9-keto-16-fenilo-11 α , 15-dwu(czterowodoropiranyloksy-2)- 17, 18, 19, 20-czteronor-5-cis, 13-trans-prostadienowego i obu epimerów C-15 odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans, o $R_F = 0,3$ (5% metanol w dwuchlorku metylenu).

Roztwór 761 mg otrzymanej mieszaniny epimerów w mieszaninie 29 ml kwasu octowego, 15 ml wody i 16 ml czterowodofuranu mieszano przez godzinę w temperaturze 50°C. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymano mieszaninę obu epimerów C-15 kwasu 11 α , 15 α -dwuhydroksy-9-keto-

-16-fenilo- 17, 18, 19, 20-czteronor-5-cis, 13-trans-prostadienowego i obu epimerów odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans.

Epimery C-15 rozdzielono w sposób jak opisano w końcowej części przykładu III, otrzymując żądaną mieszaninę bardziej polarnych epimerów C-15 związków 5-cis, 13-trans i 5-trans, 13-trans.

Przykład V. Mieszaninę 15-(4-trójfliuorometylofenilo)-9-keto-11 α , 15 α -dwuhydroksy- 16, 17, 18, 19, 20-pięcionor-5-cis, 13-trans-prostadienianu metylu oraz odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans poddano chromatografii cienkowarstwowej na płytkach pokrytych żelem krzemionkowym Merck'a GF 254 nasyconym azotanem srebra. Chromatogramy rozwijano dwukrotnie wymywając 33% acetonem w chlorku metylenu i położenie rozdzielonych związków ustalono w wycinku żelu usuniętym z jednego boku płytki, przez natryśnięcie roztworem siarczanu cerowego i wywołanie przez ogrzanie. R_F izomeru trans wynosiło 0,58 a izomeru cis 0,54. Wycinki żelu odpowiadające położeniem izomerowi trans wyodrębniono z płytki i wymyto z nich 11 α , 15 α -dwuhydroksy-9-keto-15-(4-trójfliuorometylofenilo)- 16, 17, 18, 19, 20-pięcionor-5-trans, 13-trans-prostadienian metylu. Widmo NMR w sześciodeuteroacetonie wykazało następujące charakterystyczne wartości δ :

3,6	, 3 H , singlet,	-COO-CH ₃
4,0—4,8	, 3 H , multiplet,	proton C-11 oraz -OH
5,3—5,5	, 3 H , multiplet,	protony olefinowe
		5, 6-trans oraz proton C-15
5,8—6,0	, 2 H , multiplet,	protony olefinowe 13, 14
		trans,
7,65	, 4 H , singlet,	protony aromatyczne.

Widmo masowe pochodnej dwu(trójmetylosililo)-9-metoksymu wykazało $M^+ = 613,2889$ (wyliczono dla C₃₀H₄₆F₃NO₅Si₂ = 613,2867).

Wyjściową mieszaninę 15-(4-trójfliuorometylofenilo)-9-keto-11 α , 15 α -dwuhydroksy- 16, 17, 18, 19, 20-pięcionor-5-cis, 13-trans-prostadienianu metylu i odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans wytworzono w następujący sposób:

Do roztworu 300 mg 5 α -hydroksy-2-keto-4 β -3-(4-trójfliuorometylofenilo)-2, 3, 3 $\alpha\beta$, 6 $\alpha\beta$ -czterowodoro-3-hydroksy-1-trans-propenilo -cyklopen-teno [b] furanu w 10 ml toluenu, dodano kolejno w atmosferze azotu i w temperaturze 0°C, 0,9 ml przedestylowanego 2-metoksypropenu oraz 0,04 ml 1% bezwodnego kwasu p-tolueno-sulfonowego w czterowodorofuranie. Otrzymany roztwór ogrzano do temperatury otoczenia i po upływie 25 minut dodano 0,002 ml pirydyny. Roztwór oziębiono do -78°C, po czym dodano 0,9 ml 1,95 m wodoru dwuizobutyloglinowego w toluenie. Po 10 minutach reakcję zahamowano przez wklepienie 0,2 ml metanolu, ogrzano do temperatury otoczenia, dodano do 25 ml octanu etylu, szybko przemyto 2 razy po 5 ml mieszaniny 1:1 nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego i wody, po czym osuszono. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano mieszaninę epimericznych laktoli, 2, 3, 3 $\alpha\beta$, 6 $\alpha\beta$ -czterowodoro-2-hydroksy-5 α -(1-metoksy-1-metyloetoksy)-4 β -[3-(1-metoksy-1-metyloetoksy)-3-(4-trójfliuorometylofenilo)-1-trans-propenilo]-

cyklopenteno [b] furan, o $R_F = 0,4$ (mieszanina 1:1 octanu etylu i toluenu).

1,03 g (2,33 milimola) bromku (4-karboksybutylo)-trójfenylofosfoniowego suszono w temperaturze 70°C pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 1 godziny, po czym rozpuszczono w 20 ml sulfolanu w obojętnej atmosferze. Do otrzymanego roztworu w kropiono 3,1 ml 1,42 M roztworu n-butylo-litu w heksanie i w temperaturze 35°C mieszano przez 30 minut. 503 mg (0,88 milimola) laktoli epimerycznych, otrzymanych w sposób jak opisano powyżej, poddano destylacji azeotropowej z toluenem, wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszczono w 2 ml sulfolanu i dodano do otrzymanego roztworu związku fosforowego. Po godzinie mieszania rozcieńczono 10 ml wody i ekstrahowano eterem (3×20 ml).

Ekstrakty eterowe odrzucono, a roztwór wodny doprowadzono do pH 5,0 nasyconym wodnym roztworem kwasu szczawiowego i ekstrahowano 5×20 ml mieszaniny eteru i pentanu 1:1. Ekstrakty połączono i po osuszeniu odparowano z nich rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując mieszaninę obu epimerów C-15 kwasu 9α-hydroksy-11α, 15-dwu(1-metoksymetyloetoksy-1)-15-(4-trójfлуorometylofenylo)-16, 17, 18, 19, 20-pięcionor-5-cis, 13-trans-prostadienowego oraz obu epimerów C-15 odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans o $R_F = 0,29$ (5% metanol w chlorku metylenu), zawierającą niewielką ilość sulfolanu.

Roztwór 300 mg mieszaniny pochodnych kwasu przestadienowego, otrzymanej w sposób jak opisano powyżej, w 2 ml chlorku metylenu dodano do odczynnika Collins'a (przygotowanego uprzednio w sposób polegający na dodaniu 480 mg trójtlenku chromu do 10 ml czystego suchego chlorku metylenu i 0,774 ml pirydyny i na mieszanii całości przed użyciem w temperaturze otoczenia w ciągu 15 minut), po czym otrzymaną mieszaninę przez 10 minut mieszano w temperaturze otoczenia. Następnie dodano 3 krople izopropanolu, przesączono przez „Celite” (nazwa handlowa), odparowano do sucha i dodatkowo osuszono przez destylację azeotropową z cykloheksanem.

Pozostałość rozpuszczono w eterze, przesączono przez „Celite” i odparowano rozpuszczalnik, otrzymując mieszaninę obu epimerów C-15 kwasu 11α, 15-dwu(-metoksymetyloetoksy-1)-9-keto-15-(4-trójfлуorometylofenylo)-16, 17, 18, 19, 20-pięcionor-5-cis, 13-trans-prostadienowego oraz obu epimerów C-15 odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans, o $R_F = 0,44$ (10% metanol w dwuchlorku metylenu), zawierającą niewielką ilość sulfolanu.

Otrzymaną mieszaninę rozpuszczono w 3,3 ml buforu cytrynianowego o pH 3 i 6,6 ml acetonu i przez 18 godzin mieszano w temperaturze otoczenia. Następnie odparowano rozpuszczalniki, pozostałość osuszono przez destylację azeotropową

z toluenem i poddano chromatografii na kolumnie wypełnionej 35 g żelu krzemionkowego CC4 (Mallinckrodt Chemical Works), wymywając w gradiencie wzrastającej zawartości octanu etylu w mieszaninie z cykloheksanem. Otrzymano bardziej polarne epimery C-15 mieszaniny kwasu 11α, 15α-dwuhydroksy-9-keto-15-(4-trójfлуorometylofenylo)-16, 17, 18, 19, 20-pięcionor-5-cis, 13-trans-prostadienowego i odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans, o $R_F = 0,27$ (3% kwas octowy w octanie etylu).

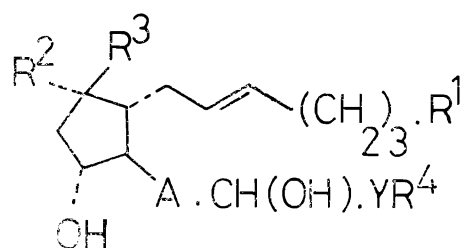
Do roztworu 26 mg mieszaniny bardziej polarnych epimerów C-15 związków 5-cis, 13-trans i 5-trans, 13-trans, otrzymanej w sposób opisany powyżej, w 3 ml eteru dodano w temperaturze 0°C w nadmiarze roztwór dwuazometanu w eterze. Po 15 minutach odparowano rozpuszczalniki, otrzymując żadaną mieszaninę 11α, 15α-dwuhydroksy-9-keto-15-(4-trójfлуorometylofenylo)-16, 17, 18, 19, 20-pięcionor-5-cis, 13-trans-prostadienianu metylu i odpowiedniego związku 5-trans, 13-trans.

Zastrzeżenia patentowe

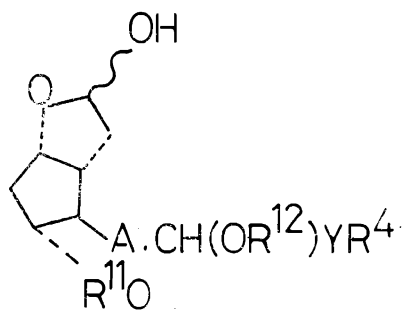
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklopentanu o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik karboksylowy lub alkoksykarbonylowy do 11 atomów węgla, R^2 oznacza rodnik hydroksylowy a R^3 oznacza atom wodoru, albo R^2 i R^3 razem tworzą grupę ketonową, A oznacza rodnik etylenowy lub trans-winylenowy, Y oznacza bezpośrednie wiązanie, rodnik alkilidenowy lub alkilidenoksy o 1—5 atomach węgla, w którym część alkilidenowa jest związana z atomem węgla grupy -OH(OH)- a atom tlenu jest związany z podstawnikiem R^4 , R^4 oznacza rodnik fenylowy lub naftylowy, ewentualnie podstawione atomami chlorowca, rodnikami nitrowymi, hydroksylowymi lub fenylowymi albo rodnikami alkilowymi, alkenylowymi, chlorowcoalkilowymi, alkoksyowymi, alkenyloksylowymi lub acyloaminowymi, każdy zawierający do 4 atomów węgla, lub rodnikami dwualkilaminowymi, w których każdy alkil zawiera 1—3 atomy węgla, przy czym pochodna o wzorze 1 jest ewentualnie podstawiona przy atomie węgla 2, 3 lub 4 rodnikiem alkilowym o 1—4 atomach węgla, oraz, w przypadku gdy R^1 oznacza rodnik karboksylowy, również soli dopuszczalnych farmaceutycznie lub weterynaryjnie, **znamienny tym**, że rozdziela się mieszaninę pochodnej 5-trans-cyklopentanu o wyżej określonym wzorze 1 i odpowiedniego izomeru 5-cis.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że rozdzielanie prowadzi się na drodze chromatografii lub krystalizacji frakcyjnej.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że chromatografuje się na żelu krzemionkowym nasyconym azotanem srebra.



Wzór 1



Wzór 2

