

ÖZET**TRAVOPROST HAZIRLANIŞINA YÖNELİK PROSES**

Buluş formüle (I) ait travoprostun hazırlanışına yönelik, formül (II) bileşiğinin
5 stereoselektif bir şekilde indirgenmesini, ortaya çıkan formül (III) bileşiğinin istenmesi
halinde kristalize edilmesini, formül (III) bileşiğinin lakton grubunun indirgenmesini,
böylece elde edilen formül (IV) bileşiğinin p-fenil-benzoil koruma grubunun
uzaklaştırılmasını, ortaya çıkan formül (V) triolünün, kristalizasyondan sonra istenmesi
halinde, Wittig reaksiyonu aracılığıyla, akabinde esterleştirilecek olan, formül (VI)
10 asidine dönüştürülmesini içeren bir proses ile ilgilidir.

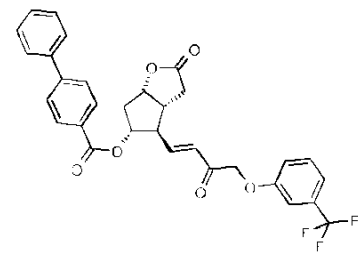
Numaralandırma	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H sayısı	Çokluk / tt)	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
11-OH		4.54	1	d	J _{11,OH} =5.8
12	54.30	2.175*	1	m	
13	134.01	5.57	1	dd	J _{13,14} =15.5; J _{12,13} =8.0
14	131.03	5.51	1	dd	J _{14,15} =6.0
15	69.54 ^s	4.315	1	beşli (tt)	5.5
15-OH		5.12	1	d	J _{15,OH} =4.8
16	72.55	a: 3.94	1	m	
		b: 3.95	1	m	
17	158.96	-	-	-	
18	111.07 (q)	7.20	1	m	³ J _{C-18,F} = 3.7; J _{18,20} =J _{18,22} =2.0
19	130.28 (q)	-	-	-	² J _{C-19,F} = 31.8
20	117.02 (q)	7.27 ⁺	1	t	³ J _{C-20,F} = 3.9; J _{20,21} =8.0; J _{20,22} =0.7
21	130.67	7.51	1	t	J _{21,22} =8.0;
22	118.77	7.24 ⁺	1	dd	
23	124.01 (q)	-	-	-	¹ J _{C-23,F} = 272.2
23-F	-61.28 (s, 3)	-	-	-	
24	66.80	4.84	1	altılı	J _{24,25} =6.3
25; 26	21.55	1.13	6	d	

^s: Örtüşen ¹³C NMR sinyalleri. *, **,

***, +: Örtüşen ¹H NMR sinyalleri.

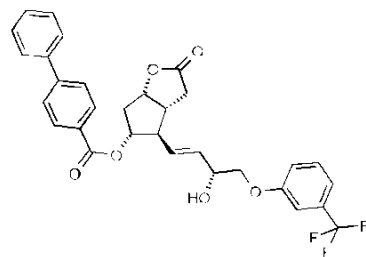
10

15

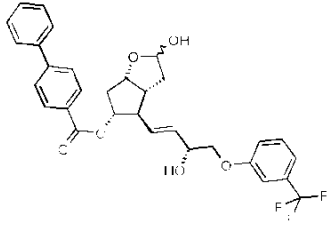


(II)

(III)

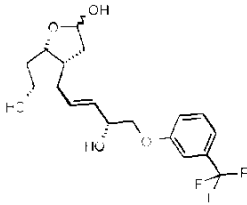


20



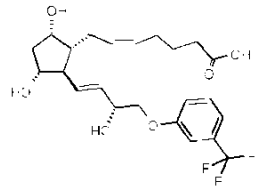
(IV)

- 5 *p*-fenil-benzoil koruma grubunun uzaklaştırılmasını, ortaya çıkan formül (V) triolünün,



(V)

- 10 kristalizasyondan sonra istenmesi halinde, Wittig reaksiyonu aracılığıyla, akabinde esterleştirilecek olan formül (VI) asidine



(VI)

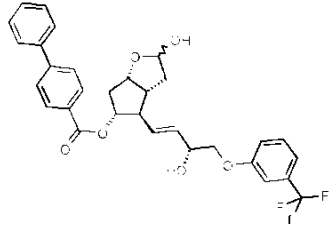
- 15 dönüştürülmesini içermesidir.

2. İstem 1'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği formül (II) bileşiğinin selektif indirgemesinin, boran türünde bir indirgeme ajanı ile gerçekleştirilmesini içermesidir.

20

3. İstem 2'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği boran türünde indirgeme ajanı olarak katekolboranın uygulanmasını içermesidir.

4. İstem 2'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği formül (II) bileşiğinin indirgemesinin, bir kiral katalizör varlığında gerçekleştirilmesini içermesidir.
- 5 5. İstem 4'te tanımlandığı üzere proses olup, özelliği CBS-oksazaborolidinin katalizör olarak kullanılmasını içermesidir.
6. İstem 2'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği indirgemenin hidrokarbon-veya eter-türünde solventler içinde gerçekleştirilmesini içermesidir.
- 10 7. İstem 2'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği ortaya çıkan formül (III) bileşiğinin kristalizasyon aracılığıyla saflaştırılmasını içermesidir.
- 15 8. İstem 1'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği formül (III) bileşiğinin indirgemesinin, diizobütillüminyum hidrür ile gerçekleştirilmesini içermesidir.
9. İstem 1'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği formül (IV) bileşiğinin *p*-fenilbenzoil koruma grubunun bazik koşullar altında metanoliz aracılığıyla uzaklaştırılmasını içermesidir.
- 20 10. İstem 1'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği formül (V) ara ürününün kristalizasyon aracılığıyla saflaştırılmasını içermesidir.
- 25 11. İstem 1'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği formül (VI) bileşiğinin esterleştirilmesinin, izopropil iyodür ile gerçekleştirilmesini içermesidir.
12. İstem 1'de tanımlandığı üzere proses olup, özelliği formül (I) ürününün kromatografi aracılığıyla saflaştırılmasını içermesidir.
- 30 13. Formüle (IV) ait bileşiktir

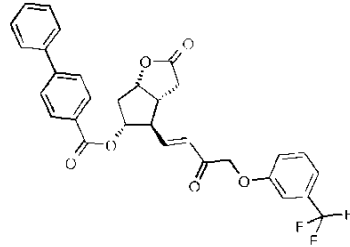


(IV)

14. Formüle (I) ait travoprost hazırlanışına yönelik, istem 13'te tanımlandığı üzere formül (IV) bileşiğinin kullanımıdır.

5

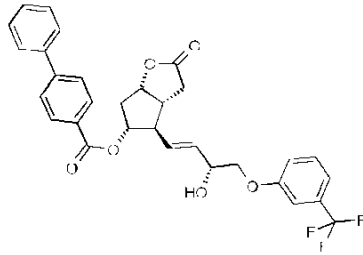
15. Formül (IV) bileşiğinin hazırlanışına yönelik bir proses olup, özelliği formül (II) bileşiğinin



(II)

10

stereoselektif bir şekilde indirgenmesini ve ortaya çıkan formül (III) bileşiğinin lakton grubunun



(III)

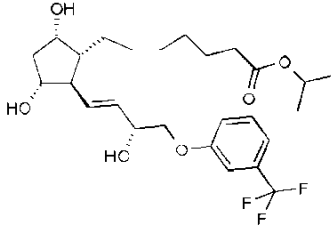
15

indirgenmesini içermesidir.

TARİFNAME

TRAVOPROST HAZIRLANIŞINA YÖNELİK PROSES

Buluşun konusu, travoprost hazırlanışına yönelik yeni bir prodestir. Formüle (I) ait
5 travoprost



Glokom ve yüksek göz basıncının tedavisine yönelik kullanılan, bilinen bir
10 prostaglandin derivativesidir (US 5510383).

Travoprost hazırlanışına yönelik prosesler örneğin EP 2143712, WO 2011/046569, WO
2011/055377 içinde açıklanır.

EP 2143 712'ye göre proses, Şekil 1'de gösterilir.

15

Enon→enol indirgemesinin stereoselektifliği, %88.7'dir (Örnek 10).

WO 2011/046569 içinde açıklanan prosese göre 15-epi safsızlığı, tert-bütildimetilsilil
grubu (TBDMS) ile diolün OH-gruplarının korunması ve böylece elde edilen korunmuş
diolün kristalizasyonu ile uzaklaştırılır.

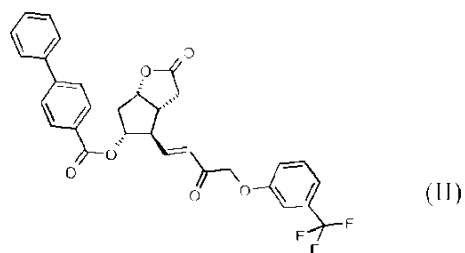
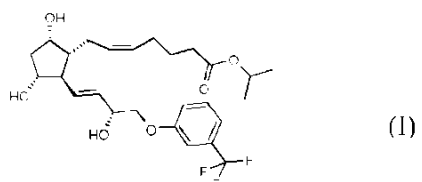
20 WO 2011/055377'ye göre proste enon→enol dönüşümü, Corey katalizörü (CBS-
oksazaborolidin) varlığında indirgeme ajanı olarak *N,N*-dietilanilin - boran kompleksi ile
gerçekleştirilir. Ürün hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırılır.

Toplam verim %7'dir.

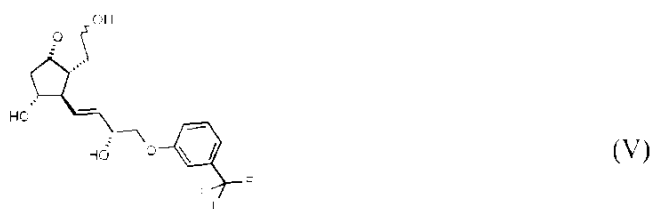
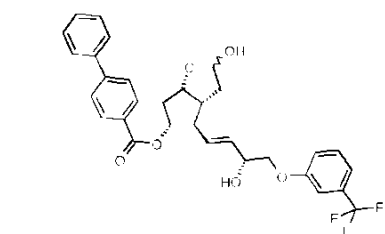
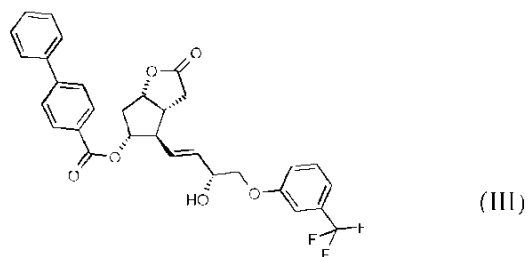
25 Daha yüksek stereoselektiflik ve daha iyi verime sahip bir proses geliştirilmesi
amaçlanmıştır.

Buluşun konusu, formül (II) bileşiğinin stereoselektif indirgenmesi, ortaya çıkan formül
(III) bileşiğinin lakton grubunun indirgenmesi, böylece elde edilen formül (IV) bileşiğinin
p-fenilbenzoil koruma grubunun uzaklaştırılması, ortaya çıkan formül (V) triolünün,

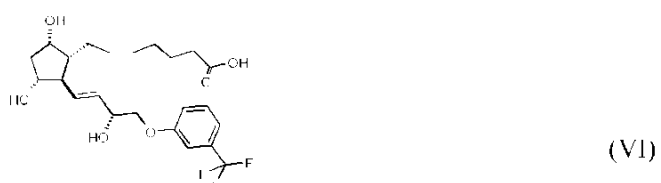
30 Wittig reaksiyonu aracılığıyla akabinde esterleştirilecek olan, formül (VI) asidine
dönüştürülmesi aracılığıyla formüle (I) ait travoprostun hazırlanışdır.



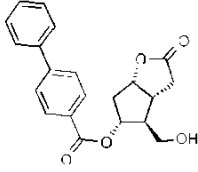
5



10



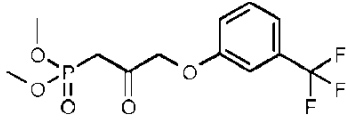
Formülün (II) başlangıç bileşiği örneğin formüle (XII) ait



(XII)

5

PPB-Corey-laktonun, akabinde katı potasyum hidrosit varlığında, su içermeyen ortamda, HWE reaksiyonundaki formül (XIII)



(XIII)

10

fosfanatı ile formül (II) bileşiğine dönüştürülecek olan, aldehide oksidasyonu aracılığıyla hazırlanabilir.

Buluşa dayalı prosesin bir düzenlemesine göre PPB-Corey-lakton, Pfitzner-Moffatt reaksiyon koşulları altında aldehide oksitlenir (Pfitzner, K.E., Moffatt J.G.; J.Am.Chem.Soc. 1963, 85, 3027), akabinde katı potasyum hidroksit varlığında, su içermeyen koşullar altında - uygun fosfonat kullanımı aracılığıyla - Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaksiyonu (Wadsworth, W.; Org. React., 1977, 25, 73) yardımı ile alt zincir oluşturulur. Yaygın olarak açıklanan sodyum hidrür, potasyum tert-bütillat, lityum karbonat, DBU, lityum- veya magnezyum halojenidler, trietilamin, potasyum heksametil disilazid (KHMDs) veya taç eter bazları kullanılması yerine - fosfonatın protondan arındırılmasına yönelik olarak, ekonomik olan ve endüstriyel ölçekte güvenli bir şekilde kullanılabilen katı potasyum hidroksit uygulanmıştır.

HWE reaksiyonu solvent olarak, tetrahidrofuran, metiltetrahidrofuran, siklopentil metil eter, dimetoksietan, tert-bütill metil eter, diizopropil eter, dietil eter veya bunların karışımları gibi bir aromatik hidrokarbon, örneğin toluen veya bir eter kullanılması aracılığıyla 40-(-50)°C'lik bir sıcaklık aralığında, tercihen (-10)°C'de bir aprotik organik solvent içinde gerçekleştirilir. Buluşun diğer bir düzenlemesine göre formül (II) bileşiğinin selektif indirgemesi, boran türünde bir indirgeme ajanı ile gerçekleştirilir.

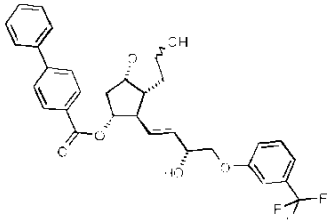
- Boran türünde indirgeme ajanı olarak, boran-dimetil sülfür, (-)-B-klorodiizopinokamfeilboran (DIP-Cl), katekolboran, özellikle katekolboran uygulanabilir. Prosesin diğer bir düzenlemesine göre formül (II) bileşiğinin indirgemesi, bir kiral katalizör varlığında gerçekleştirilir. Kiral katalizör olarak CBS-oksazaborolidin kullanılabılır. Reaksiyon bir organik solvent varlığında, (10°C) ile (-80°C) arasında, tercihen (-10°C) ile (-20°C) arasında bir sıcaklıkta gerçekleştirilir. Solvent ile ilgili olarak, toluen, hekzan, heptan, pentan, tetrahidrofuran, metiltetrahidrofuran, siklopentil metil eter, dimetoksietan, tert-bütil metil eter, diizopropil eter, dietil eter veya bunların karışımları uygulanabilir, diğerleri arasında toluen - tetrahidrofuran karışımları kullanılır.
- Ortaya çıkan formül (III) bileşiği, kristalizasyon aracılığıyla saflaştırılırken, istenmeyen izomer miktarı belirgin bir şekilde düşürülür. Formül (III) bileşiğinin kristalin formu daha önce bilinmemiştir, bu yeni bir formdur. Kristalizasyon polar veya apolar solventler veya bunların karışımı içinde gerçekleştirilir.
- Buluşa göre prosesin bir düzenlemesinde kristalizasyon, materyalin reflüks sıcaklığında alkol içinde çözüleceği ve kademeli olarak soğutma ile kristalize edileceği bir şekilde (-20)-70°C arasında gerçekleştirilir. Kristaller akabinde filtrelendir, yıkanır ve kurutulur.
- Formül (III) bileşiğinin indirgemesi, diizobütil-alüminyum hidrür (DIBAL-H) ile gerçekleştirilebilir. Solvent ile ilgili olarak THF, toluen, hekzan ve heptan gibi atıl aprotik solventler kullanılabılır. Reaksiyon (-80°C) ile (-50°C) arasında, özellikle (-80°C) ile (-70°C) arasında bir sıcaklıkta gerçekleştirilir.
- DIBAL-H indirgemesi ürünü, formülün (IV) ara ürünü, yeni bir bileşiktir.
- PPB-koruma grubu, özellikle potasyum karbonat varlığında bazik koşullar altında metanoliz aracılığıyla bilinen bir şekilde uzaklaştırılabilir.
- Prosesin diğer bir düzenlemesinde ortaya çıkan formül (V) ara ürünü kristalizasyon aracılığıyla saflaştırılırken, istenmeyen izomer miktarı, bir değişmez sınır değer altına azaltılır. Formül (V) bileşiğinin kristalin formu daha önce bilinmemiştir, bu yeni bir formdur. Kristalizasyon polar ve apolar solventlerin karışımı içinde gerçekleştirilir. Polar ve apolar solventlerin karışımı ile ilgili olarak bir etil asetat - hekzan karışımı kullanılabılır.

Formül (V) bileşiğinin formül (VI) bileşiğine dönüşümü, Wittig reaksiyonu ile gerçekleştirilirken, formül (VI) bileşiğinin esterleştirilmesi izopropil iyodür ile gerçekleştirilir.

5

Esterleştirme reaksiyonunda solventler olarak, siklik tersiyer amidler, örneğin N-metilpirolidon ve/veya 1,3-dimetilimidazolidinon kullanılır. Esterleştirme 20-90°C arasında, özellikle 40-50°C arasında bir sıcaklıkta gerçekleştirilir.

10 Buluşun diğer bir konusu formülün (IV)

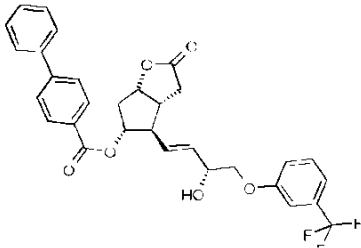


(IV)

yeni bileşiği ve Travoprost hazırlanışına yönelik bunun kullanımıdır.

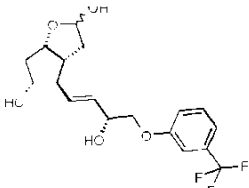
15

Formülün (III) kristalin bileşiği,



(III)

20 129.5-134.5°C olan bir erime noktasına sahiptir, bu Travoprost hazırlanışına yönelik kullanılır. Formülün (V) kristalin bileşiği,



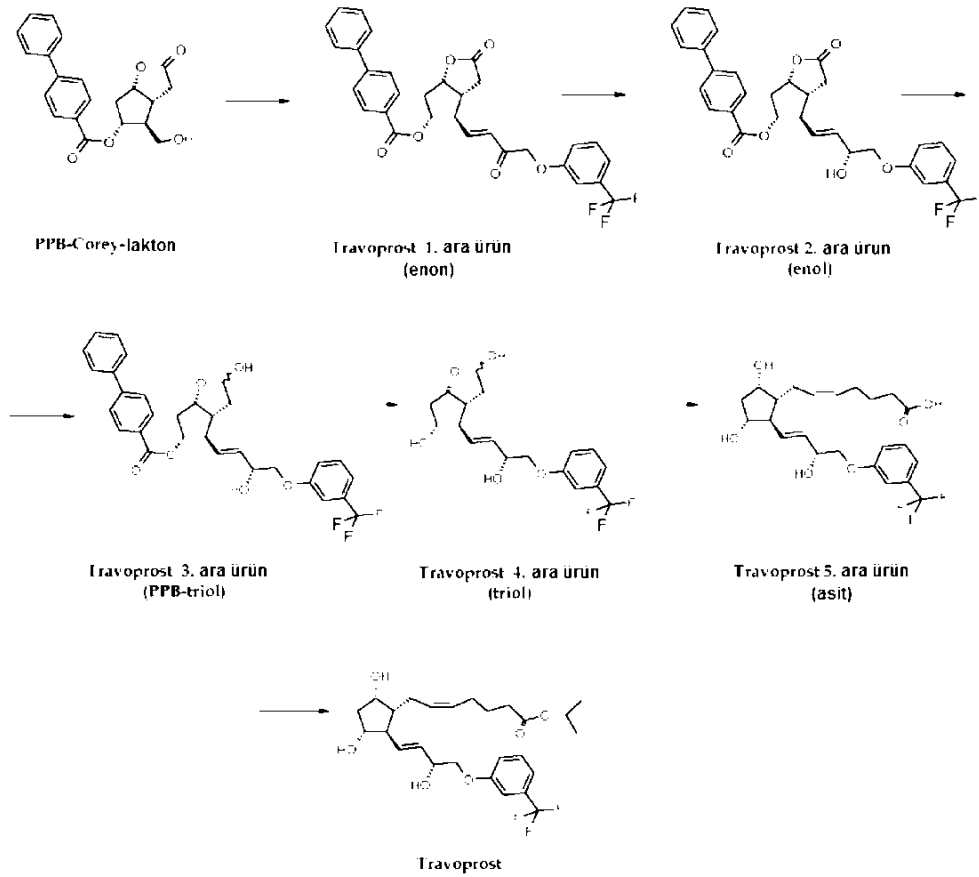
(V)

85.4-86.6°C olan erime noktasına sahiptir, bu bileşik ayrıca Travoprost hazırlanışına yönelik faydalıdır.

5

Buluşa göre Travoprost'un tam sentezinin bir düzenlemesi aşağıdaki Şema 1'de gösterilir:

Şema 1



10

PPB-Corey-laktan başlayan buluşun bir düzenlemesinde alt zincir, Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonu aracılığıyla uygun fosfonat yardımı ile yapılır. Fosfonatın protondan arındırılmasına yönelik olarak pahalı olmayan ve endüstriyel ölçekte güvenli bir şekilde uygulanabilen katı potasyum hidroksit kullanılır. Ortaya çıkan Travoprost 1. ara ürününün (enon - Formül (II) bileşiği) indirgemesi %90'lık bir stereoselektiflik ile sonuçlanarak, katekolboran gibi boran türünde bir indirgeme ajanı ile bir 2-metil-CBS-

15

oksazaborolidin katalizörü varlığında gerçekleştirilir. Böylece elde edilen Travoprost 2. ara ürünü (enol - Formül (III) bileşiği), kristalizasyon aracılığıyla saflaştırılır ve diizobütilalüminyum hidrür (DIBAL-H) ile indirgenir. Ortaya çıkan Travoprost 3. ara ürününden (PPB-triol - Formül (IV) bileşiği), PPB-koruma grubu uzaklaştırılır ve böylece elde edilen Travoprost 4. ara ürünü (triol - Formül (V) bileşiği) kristalizasyon aracılığıyla saflaştırılır. Travoprost 5. ara ürünü (asit - Formül (VI) bileşiği), Wittig reaksiyonu aracılığıyla hazırlanır. Son olarak esterleştirme, ester (Travoprost - Formül (I)) elde etmek üzere DMI (1,3-dimetilimidazolidin-2-on) solventi içinde izopropil iyodür ile gerçekleştirilir.

10

Buluş ile sunulan prosesin avantajları:

- HWE reaksiyonunda formülün (II) başlangıç bileşiğini hazırlamak üzere fosfonatın protondan arındırılması, mevcut uygulamada yaygın olarak ve geniş ölçüde kullanılan pahalı ve yanıcı sodyum hidrür yerine - pahalı olmayan ve endüstriyel ölçekte güvenli bir şekilde uygulanabilen katı potasyum hidroksit ile gerçekleştirilir.
- Travoprost sentezinde 15-okso grubunun indirgenmesine yönelik CBS-oksazaborolidin ve katekolboran kullanımı, daha önce uygulanmamış yeni bir solüsyondur, bunun ile %90-92'den daha yüksek bir diastereomerik fazlalığa ulaşılabilir. Org Proc.Res.&Dev.Vol 15(5)p1085-87 (2011). EP 2 143712 içinde açıklanan yöntemde selektiflik, DIP-Cl kullanılarak de(S)=%88.7 olur. WO 2011/055377 A1 içinde açıklanan proseste CBC katalizörünün yanında, *N,N*-dietilanilin-boran kompleksi uygulanır, ancak stereoselektiflik derecesi verilmez.
- Saflaştırma stratejisi, 15-epi-safsızlığının uzaklaştırılmasının literatürde bilinen MPLC (ortam basınçlı kromatografi saflaştırması yöntemi) (WO 2011/046569 A1) veya hazırlayıcı HPLC (WO 2011/055377 A1) yöntemlerinin aksine, kromatografi olmadan yüksek bir verimde kristalizasyon aracılığıyla gerçekleştirilmesi nedeniyle tamamen yenidir.
- Formül (III) bileşiğinin kristalin formu ve formül (V) bileşiğinkini, daha önce literatürde açıklanmamıştır. Mevcut proseste kristalin formu ayrıca ara

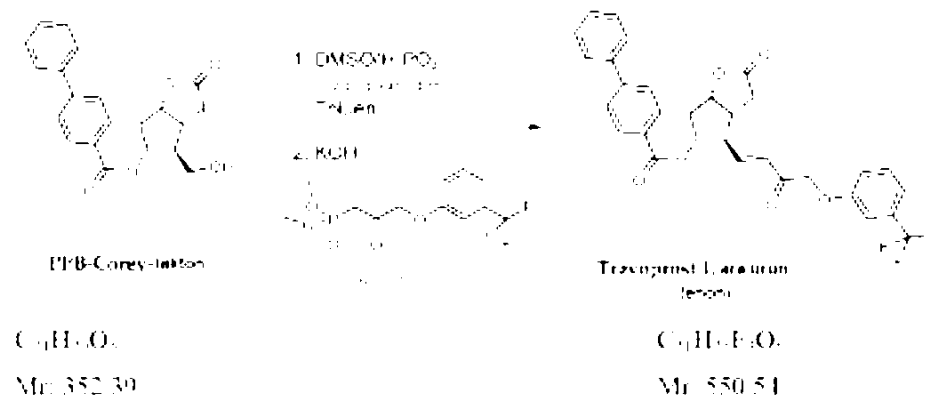
35

- ürünlerin saflaştırmasına ve istenmeyen izomerin uzaklaştırılmasına yönelik kullanılır.
- 5
- Esterleştirme adımında yeni bir solvent olarak, 1,3-dimetilimidazolidinon (DMI) kullanılır, bu, genellikle kullanılan dimetilformamidin (EP 2 143 712 A1, WO 2011/046569 A1) aksine kuvvetli bir şekilde toksik değildir. DMI, güzellik endüstrisinde kullanılan bir solventtir. Diğer bir avantaj olarak yaygın olarak kullanılan dimetilformamid solventten kaynaklanan formil-safsızlıkları, DMI'den oluşturulmaz. Esterleştirme reaksiyonu, yeni
- 10
- safsızlıklar oluşturmada oldukça yüksek dönüşüm ile gerçekleştirilebilir (~%100).
- Yeni prosesin toplam verimi, %16 olmak üzere oldukça yüksektir, bu WO 2011/055377 A1 (%7) içinde açıklanan verimin iki katından daha fazladır.
- 15
- Buluşun diğer detayları dahil edilir, ancak aşağıdaki örnekler ile sınırlı değildir.

Örnekler

1. Alt zincirin yapımı (Oksidasyon ve HWE reaksiyonu)

[1,1'-Bifenil]-4-karboksilik asit, (3aR,4R,5R,6aS)-heksahidro-2-okso-4-[(1E)-3-okso-4-[3-(triflorometil)fenoksi]-1-büten-1-il]-2H-siklopenta[b]furan-5-il ester /formül (II) bileşiği/ hazırlanışı



1069 g PPB-Corey-lakton, su içermeyen 11.1 L tolüen içinde bir atıl atmosferde süspansiyon edilir. Bu süspansiyona 1.4 L diizopropilkarbodiimid ve akabinde fosforik asit içinde 0.855 L dimetil sülfoksit eklenir. Reaksiyon karışımı 50°C'ye ısıtılır ve diğer bir fosforik asit içinde 0.34 L dimetil sülfoksit, parçalar halinde eklenir.

5

Oksidasyon reaksiyonunun tamamlanması sonrasında karışım -10°C'ye soğutulur ve bu sıcaklık sürdürülürken, 316 g potasyum hidroksit, akabinde tolüen solüsyonu içinde 1.45 kg Travoprost fosfonat eklenir. HWE reaksiyonunun tamamlanması durumunda, reaksiyon karışımı 1 M hidroklorik asit solüsyonu üzerine dökülür ve karışım karıştırılır.

10 Çökertilen kristaller filtrelendir ve yıkanır. Filtrat fazları ayrılır, organik faz 1M sodyum hidrojen karbonat solüsyonu ve akabinde seyreltilmiş hidroklorik asit solüsyonu ile yıkanır. Organik faz buharlaştırılır ve bir silika jel kolon (elüent: tolüen - etil asetat karışımı) üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. Ana fraksiyon, etil asetat - hekzan karışımından buharlaştırılır ve kristalize edilir.

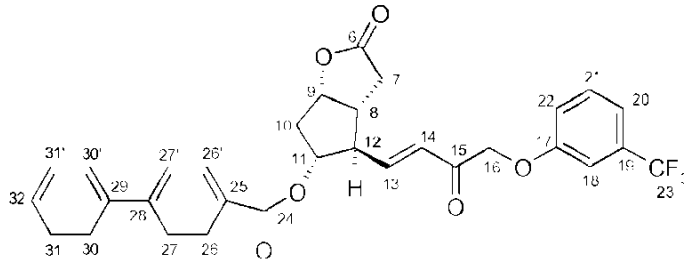
15

Verim: 915 g, %55.

Erime noktası: 112.5-114.5°C

Travoprost 1. ara ürünün IR spektrumu Şekil 2'de gösterilir.

20 **Travoprost 1. ara ürün ^1H , ^{13}C ve ^{19}F NMR verileri:**



Travoprost 1. ara ürün (enon - Formül (II)):

25

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
6	176.56	-	-		
7	34.46	β : 2.96*	1	m (dd)	$J_{\text{gem}}=17.3$; $J_{7\beta,8}=10.2$

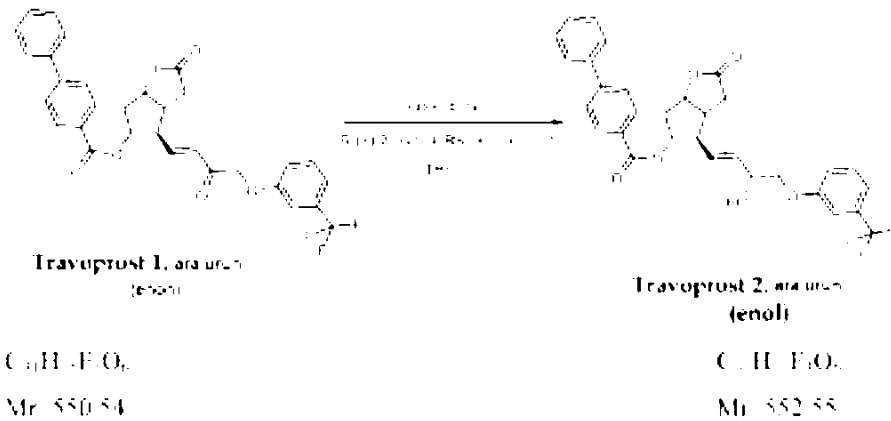
Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) ($\pm 0.2\text{Hz}$)
		α : 2.55	1	d	
8	42.17	3.00*	1	m (dddd)	
9	83.32	5.13	1	td	$J_{8,9}=J_{9,10\beta}=6.4$; $J_{9,10\alpha}=1.3$
10	37.50	β : 2.63 α : 2.14	1 1	dt dd	$J_{\text{gem}}=15.2$; $J_{10\beta,11}=6.4$; $J_{10\alpha,11}=3.6$
11	78.95	5.35	1	dt	$J_{11,12}=5.6$
12	53.66	3.10	1	m (ddd)	$J_{8,12}=5.0$
13	146.19	6.99	1	dd	$J_{13,14}=16.0$; $J_{12,13}=8.1$
14	127.24	6.44	1	d	
15	194.08	-	-	-	
16	71.12	5.17	2	s	
17	158.14	-	-	-	
18	111.16 (q)	7.22**	1	geniş	$^3J_{\text{C-18,F}}=3.8$; $J_{18,20}=1.5$; $J_{18,22}=2.5$
19	130.24 (q)	-	-	-	$^2J_{\text{C-19,F}}=31.7$
20	117.50 (q)	7.285	1	m (d)	$^3J_{\text{C-20,F}}=3.8$; $J_{20,21}=7.8$; $J_{20,22}=0.8$;
21	130.63	7.495***	1	m (dd)	$J_{21,22}=8.2$
22	118.75	7.20**	1	m (dd)	
23	123.95 (q)	-	-	-	$^1J_{\text{C-23,F}}=272.5$
23-F	-61.10 (s, 3)	-	-	-	
24	164.94	-	-	-	
25	128.16	-	-	-	
26, 26'	129.95	8.015	2	m	$J_{26,27}=8.5$;

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
27, 27'	126.87	7.81	2	m	
28	144.93	-	-	-	
29	138.77	-	-	-	
30, 30'	127.01	7.74	2	m (dd)	$J_{30,31}=7.4$
31, 31'	129.10	7.51***	2	m (t)	$J_{31,32}=7.4$
32	128.46	7.43	1	m (tt)	$J_{30,32}\sim 1.6$

*, **, ***: Örtüşen ^1H NMR sinyalleri

2. 15-Okso-indirgemesi (Stereoselektif indirgeme)

5 [1,1'-Bifenil]-4-karboksilik asit, (3aR,4R,5R,6aS)-hekzahidro-4-[(1E,3R)-3-hidroksi-4-[3-(triflorometil)fenoksi]-1-büten-1-il]-2-okso-2H-siklopenta[b]furan-5-il ester /formül (III) bileşiği / hazırlanışı



10 279 ml katekolboran, 4.6 L tetrahidrofuran (THF) içinde çözünür ve 549 ml R-(+)-2-metil-CBS-oksazaborolidinin 1M toluen solüsyonu buna eklenir. Karışım -10°C 'ye soğutulur ve bu sıcaklık sürdürülürken, 6.9 L THF içinde 915 g Travoprost 1. ara ürün (enon - Formül (II) bileşiği) solüsyonu eklenir.

15 Reaksiyonun tamamlanması durumunda, karışım 13 L 1 M NaHSO_4 solüsyonu ile karıştırılarak ayrıştırılır. Akabinde etil asetat eklenir ve fazlar ayrılır. Organik faz NaOH

solüsyonu ile ve akabinde hidroklorik asit solüsyonu ile yıkanır. Organik faz sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtrelenir, buharlaştırılır ve istenmeyen izomer de(S)%92 - >de(S)%98 uzaklaştırılmasına yönelik ilk olarak hekzan: aseton karışımından, daha sonra metanolden kristalize edilir. (de şu anlama gelir: diastereomerik fazlalık)

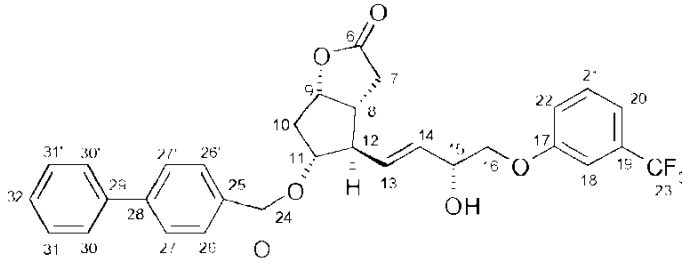
5

Verim: 701 g, %55 de(S): %98

M.p.: 129.5-134.5°C

Travoprost 2. ara ürünün IR spektrumu Şekil 3'te gösterilir.

10 **Travoprost 2. ara ürün ^1H , ^{13}C ve ^{19}F NMR verileri:**



Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
6	176.76	-	-	-	
7	34.53	β : 2.93	1	dd	$J_{\text{gem}}=17.8$; $J_{7\beta,8}=10.0$
		α : 2.46	1	dd	$J_{7\alpha,8}=0.9$
8	42.14	2.85*	1	m (dddd)	
9	83.28	5.09	1	td	$J_{8,9}=J_{9,10\beta}=6.5$; $J_{9,10\alpha}=1.4$
10	37.20	β : 2.55	1	dt	$J_{\text{gem}}=15.2$; $J_{10\beta,11}=6.4$;
		α : 2.05	1	m (dd)	$J_{10\alpha,11}=4.6$
11	79.58	5.20	1	m (ddd/dt)	$J_{11,12}\sim 5.5$
12	53.49	2.83*	1	m (ddd)	

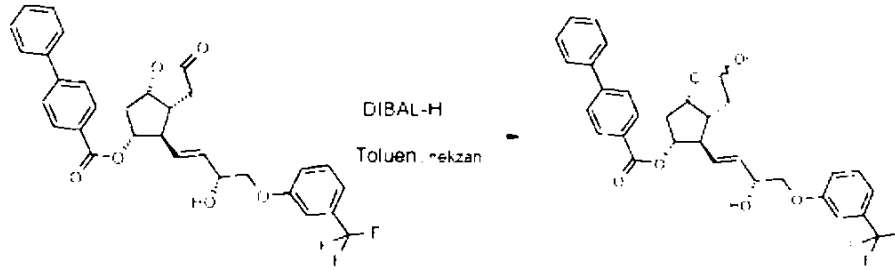
Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
13	129.87 ^s	5.76**	1	m	
14	132.18	5.76**	1	m	
15	68.83	4.34	1	m (geniş)	
15-OH		5.26	1	d	$J_{15,\text{OH}}=4.9$
16	72.18	a: 3.95 b: 3.90	1 1	dd dd	$J_{\text{gem}}=9.8$; $J_{15,16a}=4.6$; $J_{15,16b}=6.7$
17	158.88	-	-	-	
18	111.08 (q)	7.195***	1	m	$^3J_{\text{C-18,F}}=3.7$
19	130.25 (q)	-	-	-	$^2J_{\text{C-19,F}}=31.5$
20	117.04 (q)	7.25	1	d	$^3J_{\text{C-20,F}}=3.7$; $J_{20,21}=7.7$; $J_{18,20}=1.4$; $J_{20,22}=1.0$
21	130.63	7.47 [#]	1	m (t/dd)	$J_{21,22}=8.2$
22	118.80	7.20***	1	m	$J_{18,22}=2.5$;
23	123.98 (q)	-	-	-	$^1J_{\text{C-23,F}}=272.4$
23-F	-61.16 (s, 3)	-	-	-	
24	165.02	-	-	-	
25	128.33	-	-	-	
26, 26'	129.87 ^s	7.99	2	d	$J_{26,27}=8.4$
27, 27'	126.80	7.77	2	d	
28	144.81	-	-	-	
29	138.77	-	-	-	
30, 30'	126.97	7.72	2	d	$J_{30,31}=7.4$
31, 31'	129.07	7.50 [#]	2	m (t)	$J_{31,32}=7.4$

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
32	128.42	7.43 [#]	1	m (tt)	

*, **, ***, #, ##: Örtüşen ^1H NMR sinyalleri.
 \$: Örtüşen ^{13}C NMR sinyalleri.

3. Lakton indirgemesi (Laktol hazırlanışı)

- 5 **[1,1'-Bifenil]-4-karboksilik asit, (3aR,4R,5R,6aS)-hekzahidro-4-[(1E,3R)-3-hidroksi-4-[3-(triflorometil)fenoksi]-1-büten-1-il]-2-hidroksi-siklopenta[b]furan-5-il ester / formül (IV) bileşiği / hazırlanışı**



Travoprost 2. ara ürün (enol)

$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_6$

Mr: 552.55

Travoprost 3. ara ürün (PPB-triol)

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_6$

Mr: 554.57

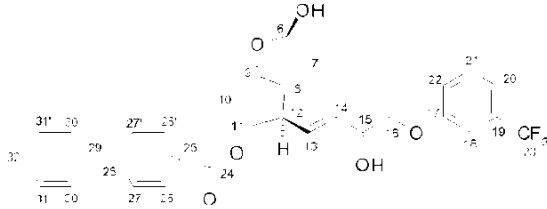
- 10 Çok boyunlu bir şişe, nitrojen atmosferi altında, akabinde 6.8 L oda sıcaklığındaki THF içinde çözünen 701 g enol ile yüklenir. Berrak solüsyon -75°C 'ye soğutulur ve yaklaşık olarak 30 dakika içinde 2921 ml diizobütilalüminyum hidrürün (DIBAL-H) önceden soğutulmuş (-75°C) 1 M hekzan solüsyonu buna eklenir. Reaksiyon karışımı, reaksiyon tamamlanana kadar -75°C 'de karıştırılır. Uygun dönüşüme ulaşıldıktan sonra reaksiyon
- 15 karışımı, NaHSO_4 solüsyonu ve etil asetatın karışımı üzerine dökülür. Fazlar ayrılır, aköz faz etil asetat ile özütlenir, birleştirilen organik faz NaHCO_3 solüsyonu ve seyreltilmiş hidroklorik asit solüsyonu ile yıkanır ve akabinde buna trietilamin (TEA) eklenirken buharlaştırılır. 639.5 g yağ elde edilir.

- 20 Verim: 639.5 g, %91

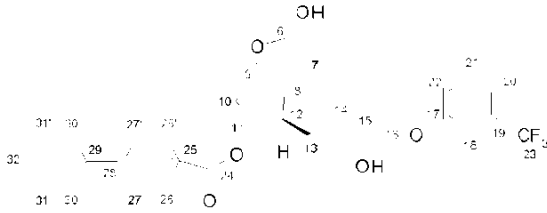
Travoprost 3. ara ürünün IR spektrumu Şekil 4'te gösterilir.

Travoprost 3. ara ürün ^1H , ^{13}C ve ^{19}F NMR verileri:

5 **A)**



B)



10

Travoprost 3. ara ürün, diastereomer A

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
6	98.78	5.53	1	td	$J_{6,\text{OH}}=4.6$; $J_{6,7}=2.2$ ve 4.6
6-OH		6.02	1	d	
7	39.31 ^s	a: 1.93* b: 1.89*	1 1	m m	
8	45.28	2.565**	1	m	
9	79.43	4.565	1	td	$J_{8,9}=6.2$; $J_{9,10}=2.7$ ve 6.2
10	37.21	β : 2.51 α : 1.74***	1 1	m (ddd)	$J_{\text{gem}}\sim 14.0$ $J_{10\alpha,11}=6.9$

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
11	79.72	5.08	1	m (q/dt)	$J_{10\beta,11}=J_{11,12}=6.9$
12	53.23	2.575**	1	m	
13	130.60	5.75 ⁺	1	dd	$J_{13,14}=15.6$; $J_{12,13}=6.5$
14	131.71	5.70 ⁺	1	dd	$J_{14,15}=4.5$
15	68.79	4.32 ⁺⁺	1	m (dddd)	
15-OH		5.23 ⁺⁺⁺	1	m (d)	$J_{15,\text{OH}}=5.0$
16	72.23 ^{\$\$}	a: 3.91 [#]	1	m (dd)	$J_{\text{gem}}=9.7$;
		b: 3.87 [#]	1	m (dd)	$J_{15,16a}=4.8$; $J_{15,16b}=6.7$
17	158.88 ^{\$\$}	-	-	-	
18	111.09 (q)	7.16 ^{##}	1	m	$^3J_{\text{C-18,F}}=3.6$; $J_{18,20}\sim J_{18,22}\sim 1.3$
19	130.24 ^{\$\$} (q)	-	-	-	$^2J_{\text{C-19,F}}=31.7$
20	117.01 ^{\$\$} (q)	7.22 ^{###}	1	m	$^3J_{\text{C-20,F}}=3.8$; $J_{20,21}=7.8$
21	130.56	7.44 ^{&}	1	m (t/dd)	$J_{21,22}=7.8$
22	118.73	7.15 ^{fff}	1	m	
23	123.97 ^{\$\$} (q)	-	-	-	$^1J_{\text{C-23,F}}=272.4$
23-F	-61.19 (s, 3)	-	-	-	
24	165.16	-	-	-	
25	128.61	-	-	-	
26, 26'	129.75 ^{\$\$}	7.985 ^{&&}	2	d	$J_{26,27}=8.4$

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
27, 27'	126.90 ^{\$\$}	7.77	2	d	
28	144.71 ^{\$\$}	-	-	-	
29	138.84 ^{\$\$}	-	-	-	
30, 30'	126.96 ^{\$\$}	7.70 ^{&&&}	2	m (d)	$J_{30,31}=7.5$
31, 31'	129.07 ^{\$\$}	7.50 [€]	2	m (t/dd)	$J_{31,32}=7.4$
32	128.40 ^{\$\$}	7.43 ^{&}	1	m (tt)	

*, **, ***, +, ++, +++, #, ##, ###, &, &&, &&&, €.

Örtüşen ^1H NMR sinyalleri. [§]: DMSO sinyali ile örtüşen ^{13}C NMR sinyalleri.

^{\$\$}: Örtüşen ^{13}C NMR Örtüşen.

Travoprost 3. ara ürün, diastereomer B

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
6	99.70	5.45	1	m (td/ddd)	$J_{6,7}=0.9$ ve 4.5
6-OH		6.25	1	d	$J_{6,\text{OH}}=3.4$
7	37.51	β : 1.99 ^{€€}	1	m	$J_{7,8\beta}=5.7$
		α : 1.73 ^{***}	1	m	$J_{\text{gem}}\sim 11.8$; $J_{6,7\alpha}=1.9$
8	44.64	2.41	1	m (q/ddd)	$J_{8,12}=10.1$
9	80.04	4.46	1	td	$J_{8,9}=J_{9,10\beta}=7.3$; $J_{9,10\alpha}=5.2$
10	39.45 ^{\$}	β : 2.65	1	dt	$J_{\text{gem}}=13.0$;

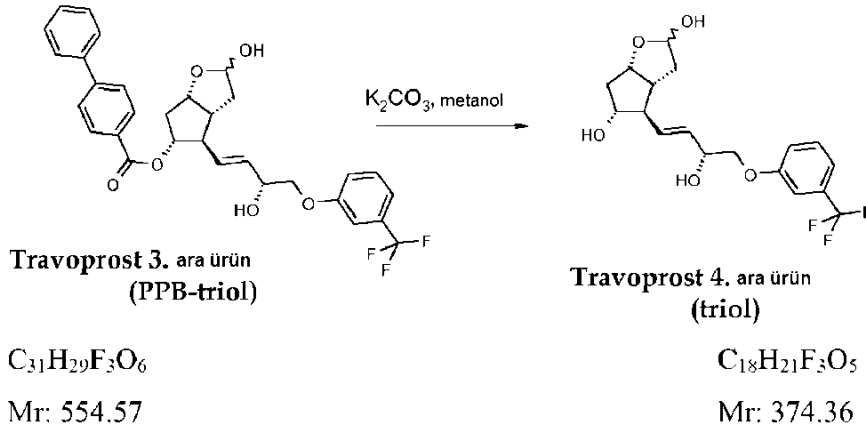
Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
					$J_{10\beta,11}=7.3$
		$\alpha: 1.90^*$	1	m	
11	78.11	5.00	1	td	$J_{10\alpha,11}=J_{11,12}=9.8$
12	52.34	3.10	1	td	$J_{12,13}=7.1$
13	130.74				
14	131.85				
15	68.68				
15-OH		5.21 ⁺⁺⁺	1	m (d)	$J_{15,\text{OH}}=5.1$
		$a: 3.88^\#$	1	m	$J_{\text{gem}}=9.7$
16	72.25 ^{\$\$}	$b: 3.84^\#$	1	m (dd)	$J_{15,16b}=6.6$
17	158.86 ^{\$\$}	-	-	-	
19	130.22 ^{\$\$} (q)	-	-	-	$^2J_{\text{C-19,F}}=31.7$
20	116.97 ^{\$\$} (q)	7.205 ^{###}	1	m	$^3J_{\text{C-20,F}}=3.8;$ $J_{20,21}=7.8$
21		7.41 ^{&}	1	m (dd)	$J_{21,22}=8.1$
22	118.64	7.11 ^{##}	1	m (dd)	2.3; 0.8
23	123.95 ^{\$\$} (q)	-	-	-	$^1J_{\text{C-23,F}}=272.4$
23-F	-61.21 (s,3%)	-		-	
24	165.28	-	-	-	
25	128.57	-	-	-	
26, 26'	129.76 ^{\$\$}	7.995 ^{&&}	2	d	$J_{26,27}=8.4$
27, 27'	126.85 ^{\$\$}	7.73	2	d	
28	144.68 ^{\$\$}	-	-	-	
30, 30'	126.94 ^{\$\$}	7.68 ^{&&&}	2	m (d)	$J_{30,31}=7.5$
31, 31'	129.065 ^{\$\$}				

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
----------------	-------------------------------------	--------------------	---------------------	--------	--------------------------------

*, ***, +++, #, ##, ###, &, &&, &&&: Örtüşen ^1H NMR sinyalleri. \$: DMSO ile örtüşen ^{13}C NMR sinyalleri. €€: Etil asetat sinyali ile örtüşen ^1H NMR sinyalleri. \$\$: Örtüşen ^{13}C NMR sinyalleri. %3 floro atomun varlığı, ^{19}F ve ^{13}C NMR spektrumları ile gösterilir.

4. Koruma grubunun uzaklaştırılması (Triol hazırlanışı)

- 4a. 2H-siklopenta[b]furan-2,5-diol, hekzahidro-4-[(1E,3R)-3-hidroksi-4-[3-(triflorometil)fenoksi]-1-büten-1-il]-, (3aR,4R,5R,6aS)-/ Formül (V) bileşiği / hazırlanışı



- 10 639.5 g PPB-triol, 6.4 L metanol içinde çözünür ve solüsyon 40°C'ye ısıtılır. 95 g K_2CO_3 eklenir ve karışım, reaksiyon tamamlanana kadar 40°C'de karıştırılır. Uygun dönüşüme ulaştıktan sonra reaksiyon karışımı, 2°C'ye soğutulur ve fosforik asit solüsyon parçalar halinde eklenir. Çökertilen PPB-metil ester kristalleri filtrelendir ve yıkanır. Filtrat konsantre edilir, su ve etil asetat eklenir ve fazlar ayrılır. Aköz faz etil asetat ile
- 15 özütlenir, Na_2SO_4 üzerinde kurutulur ve solüsyon buharlaştırılır. Ham yağ, etil asetat: hekzan karışımından kristalize edilir. Çökertilen kristaller filtrelendir, hekzan: etil asetat karışımı ile yıkanır ve kurutulur.

Verim: 367 g, %85

Erime noktası: 85.4-86.6 °C

4b. 2H-siklopenta[b]furan-2,5-diol, hekzahidro-4-[(1E,3R)-3-hidroksi-4-[3-(triflorometil)fenoksi]-1-büten-1-il]-, (3aR,4R,5R,6aS)-/ Formül (V) bileşiği - triolün / yeniden kristalizasyonu

5

Çökertilen kristaller 10 kat etil-asetat içinde çözünür, daha sonra 10 kat n-hekzan eklenir ve solüsyon oda sıcaklığında karıştırılır. Elde edilen kristal süspansiyonuna 20 kat n-hekzan eklenir ve oda sıcaklığında karıştırılır. Çökertilen kristaller filtrelendir, bir hekzan: etil-asetat karışımı ile yıkanır ve kurutulur. Herhangi bir zamanda yukarıdaki prosesin tekrarlanması ile istenmeyen izomer miktarı, herhangi bir miktara düşürülebilir, ayrıca istenmeyen izomer miktarının ihmal sınırı (<%0,05) altına azaltılması mümkündür.

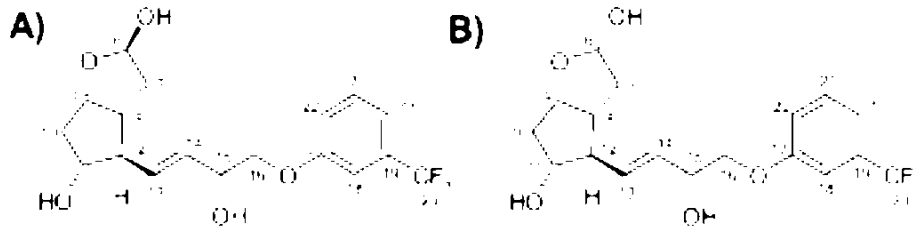
10

Verim: %52-85 (yeniden kristalizasyon sayısına bağlı olarak)

15

Travoprost 4. ara ürünün IR spektrumu Şekil 5'te gösterilir.

Travoprost 4. ara ürün ^1H , ^{13}C ve ^{19}F NMR verileri:



20

Travoprost 4. ara ürün, diastereomer A ^1H , ^{13}C ve ^{19}F NMR verileri:

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
6	98.73	5.42	1	td	$J_{6,7} \sim 4.6$ ve 2.6
6-OH		5.90	1	d	$J_{6,\text{OH}} = 4.6$
7	39.04 ^s	1.75	2	m	
8	44.65	2.27 ^{**}	1	m	
9	78.29	4.345 ^{***}	1	td	$J_{8,9} = J_{9,10\beta} = 7.1$;

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
					$J_{9,10\alpha}=4.3$
10	40.58	β : 2.24**	1	m	$J_{\text{gem}}=14.0$; $J_{10\alpha,11}=9.1$
		α : 1.44	1	m (ddd)	
11	76.60	3.67	1	m (dddd)	$J_{10\beta,11}=7.2$; $J_{11,12}=9.2$
11-OH		4.80	1	d	$J_{6,\text{OH}}=5.9$
12	55.97	1.95 ⁺	1	m (td)	$J_{8,12}=9.2$; $J_{12,13}=7.4$
13	132.44	5.69	1	dd	$J_{13,14}=15.6$
14	130.30	5.55	1	dd	$J_{14,15}=5.6$
15	69.24	4.32***	1	m	
15-OH		5.16**	1	d	$J_{15,\text{OH}}=4.9$
16	72.48 ^{\$\$}	a: 3.97***	1	m (dd)	$J_{\text{gem}}=9.9$; $J_{15,16a}=4.4$;
		b: 3.92 [#]	1	m (dd)	$J_{15,16b}=7.0$
17	158.99 ^{\$\$}	-	-	-	
18	111.17 (q)	7.22	1	m (dd)	$^3J_{\text{C-18,F}}=3.7$; $J_{18,20}=1.6$; $J_{18,22}=3.6$
19	130.28 (q)	-	-	-	$^2J_{\text{C-19,F}}=31.7$
20	117.04 (q)	7.27 ^{##}	1	m (dd)	$^3J_{\text{C-20,F}}=3.8$; $J_{20,21}=8.0$
21	130.70	7.51	1	m (t)	$J_{21,22}=8.0$
22	118.93	7.25 ^{##}	1	m (dd)	$J_{20,22}=1.0$
23	124.03 (q)	-	-	-	$^1J_{\text{C-23,F}}=272.5$

Numaralandırma	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
23-F	-61.14 (s, 3)	-	-	-	

*, **, ***, +, ++, +++, #, ##: Örtüşen ^1H NMR

sinyalleri. \$: DMSO sinyali ile örtüşen ^{13}C

NMR sinyalleri.

\$\$: Örtüşen ^{13}C NMR sinyali.

Travoprost 4. ara ürün, diastereomer B ^1H , ^{13}C ve ^{19}F NMR verileri:

Numaralandırma	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)	^1H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
6	99.55	5.36	1	m (t/ddd)	$J_{6,7\beta}=5.1$
6-OH		6.10	1	d	$J_{6,\text{OH}}=3.8$
		β : 1.92 ⁺	1	m	$J_{7,8\beta}=5.7$
7	37.86	α : 1.61	1	m	$J_{\text{gem}}=12.9$; $J_{6,7\alpha}\sim 1.5$
8	44.85	2.18 ^{**}	1	m (dt/dddd)	$J_{7\alpha,8}\sim 1.5$; $J_{8,12}=9.9$
9	80.07	4.28 ^{***}	1	td	$J_{8,9}=J_{9,10\beta}=7.8$; $J_{9,10\alpha}=5.7$
10	42.88	β : 2.26 ^{**} α : 1.72 [*]	1	m (ddd)	$J_{\text{gem}}=12.7$; $J_{10\alpha,11}=9.9$
11	76.02	3.59	1	m (dddd)	$J_{10\alpha,11}=6.5$; $J_{11,12}=9.9$
11-OH		4.75	1	d	$J_{6,\text{OH}}=5.9$
12	55.03	2.52 ^{###}	1	m (td)	$J_{12,13}\sim 7.3$,
13	133.10				

Numaralandırma	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
14	130.08				
15	69.32				
15-OH		5.15 ⁺⁺	1	m (d)	J _{15,OH} =4.9
16	72.53 ^{\$\$}	a: 3.98 [#]	1	m (dd)	J _{gem} =9.9; J _{15,16a} =4.4
		b: 3.92 [#]	1	m (dd)	J _{15,16b} =6.9
17	159.01 ^{\$\$}	-	-	-	

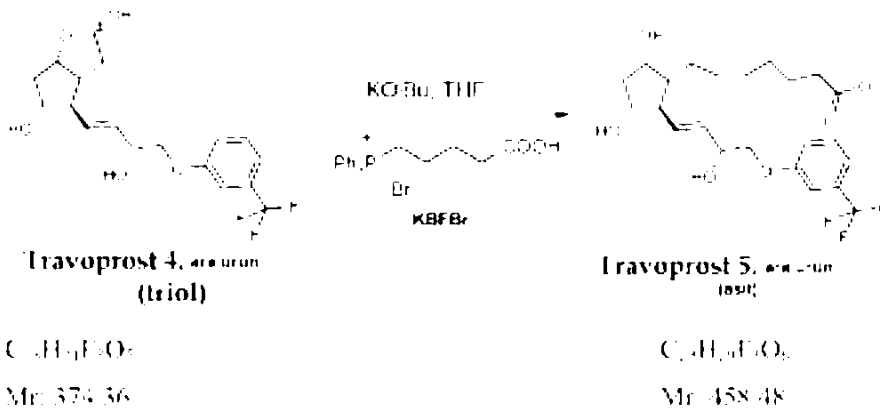
*, ***, +, #, ##: Örtüşen ¹H NMR sinyalleri.

###: DMSO sinyali ile örtüşen ¹H NMR

sinyalleri. \$\$: Örtüşen ¹³C NMR sinyalleri.

5. Üst zincirin yapımı (Travoprost asidinin hazırlanışı)

- 5 **5-heptanoik asit, 7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroksi-2-[(1E,3R)-3-hidroksi-4-[3-(triflorometil)fenoksi]-1-büten-1-il]siklopentil]-, (5Z)-/ Formül (VI) bileşiği / hazırlanışı**



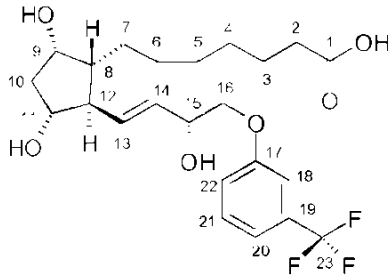
- 10 Nitrojen atmosferi altında 1509 g 4-karboksibütül-fosfonyum bromür (KBFB), 12.8 L THF içinde çözünür, solüsyon 0°C'ye soğutulur ve bu sıcaklığın sürdürülmesi ile 1.12 kg potasyum tert-bütillat parçalar halinde buna eklenir. 15 dakika karıştırma sonrasında reaksiyon karışımı (-)10°C'ye soğutulur, akabinde 2.24 L THF içinde çözünen 367 g

triol eklenir ve karışım (-10)°C'de karıştırılır. Reaksiyonun tamamlanması durumunda, reaksiyon karışımı su ile ayrıştırılır ve toluen eklenir. Aköz faz diklorometan (DKM) ile özütlenir ve bir NaHSO₄ solüsyonu ile asitleştirilir. Akabinde etil asetat eklenir, fazlar ayrılır ve aköz faz etil asetat ile özütlenir. Birleştirilen organik faz seyreltilmiş bir sodyum klorür solüsyonu ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, kurutma materyali filtrelendir, filtrat yıkanır ve filtrat solüsyonu buharlaştırılır. Kalıntı, aseton : diizopropil eter karışımından kristalize edilir. Kristaller filtrelendir, diizopropil eter : aseton karışımı ile yıkanır. Ana çökelti buharlaştırılır.

Verim: 463 g, %103

10 Travoprost 5. ara ürünün IR spektrumu Şekil 6'da gösterilir.

Travoprost 5. ara ürün ¹H, ¹³C ve ¹⁹F NMR verileri:



15

Numaralandırma	¹³ C/ (ppm)	¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/- 0.2Hz)
1	174.37	-	-	-	-	
1-COOH			11.95	1	geniş (s)	
2	33.09		2.13*	2	t	J _{2,3} =7.4
3	24.46		1.49**	2	m (tt)	J _{3,4} =7.4
4	26.06		1.96***	2	m	
5	128.56		5.23	1	dt	J _{5,6} =10.7; J _{4,5} =7.2
6	129.73		5.43	1	dt	J _{6,7} =7.4
			b: 2.10*	1	m	
7	24.78		a: 1.96***	1	m	

Numaralandırma	¹³ C/ (ppm)	¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/- 0.2Hz)
8	48.78		1.32	1	m (dddd / tt)	11.1; 10.0; 5.0; 5.0
9	69.58		3.90 ⁺	1	m	
9-OH			4.36 ⁺⁺	1	geniş (s)	
			b: 2.20 [*]	1	ddd	J _{gem} =14.1; J _{10b,11} =8.4;
10	43.96		a: 1.44 ^{**}	1	ddd	J _{9,10b} =5.8; J _{10a,11} =5.6; J _{9,10a} =2.3;
11	75.64		3.69	1	m	
11-OH			4.53	1	geniş (s)	
12	54.30		2.18 [*]	1	m (td)	
13	133.97		5.57	1	dd	J _{13,14} =15.5; J _{12,13} =8.0
14	131.01		5.51	1	dd	J _{14,15} =5.7
15	69.51		4.32 ⁺⁺	1	q (ddd)	5.6
15-OH			5.125	1	geniş (s)	
16			b: 3.96 ⁺	1	dd	J _{gem} =9.9; J _{15,16b} =4.9
	72.55		a: 3.93 ⁺	1	dd	J _{15,16a} =6.6
17	158.97	-	-	-	-	
18	111.13 (q)		7.20 ⁺	1	m (t/dd)	³ J _{C-18,F} =3.7; J _{18,20} =1.5; J _{18,22} =2.5
19	130.29 (q)	-	-	-	-	² J _{C-19,F} = 31.7
20	117.01 (q)		7.26 ⁺⁺⁺	1	m (ddd)	³ J _{C-20,F} = 3.8; J _{20,21} =7.8; J _{20,22} =0.7
21	130.68		7.50	1	t (dd)	J _{21,22} =8.2
22	118.75		7.24 ⁺⁺⁺	1	m (ddd)	
23	124.01 (q)	-	-	-	-	¹ J _{C-23,F} = 272.4
23-F	-61.19	(s, -	-	-	-	

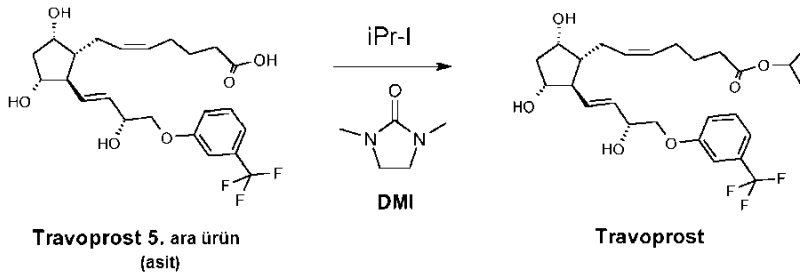
Numaralandırma	¹³ C/ (ppm)	¹⁹ F (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/- 0.2Hz)
----------------	---------------------------	--------------------------	-------------------------	--------------------------	--------	------------------------------------

3)

*, **, ***, +, ++, +++; Örtüşen ¹H

NMR sinyalleri.

6. Travoprost /Formül (I) bileşiği/ hazırlanışı

C₂₃H₂₉F₃O₆

Mr: 458,48

C₂₆H₃₅F₃O₆

Mr: 500,56

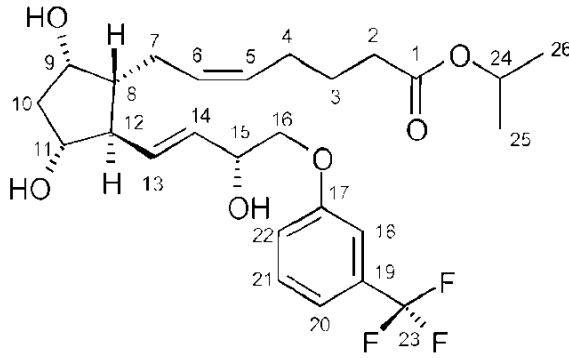
5

463 g Travoprost asidi, 2.3 L 1,3-dimetilimidazolidinon (DMI) içinde çözünür ve 420 g K₂CO₃ ve 300 ml izopropil iyodür eklenir. Reaksiyon karışımı 45°C'de karıştırılır. Reaksiyonun tamamlanması sonrasında NaHSO₄ solüsyonu, su, hekzan ve etil asetat eklenir. Karışım çalkalanır, akabinde fazlar ayrılır ve düşük, aköz faz hekzan : etil asetat karışımı ile özütlenir. Birleştirilen organik faz su ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, kurutma materyali filtrelendir ve solüsyon buharlaştırılır. Ürün, elüent olarak diizopropil eter, aseton, diklorometan, izopropanol karışımı kullanılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır.

15 Verim: 338.7 g, %67

Travoprost'un IR spektrumu Şekil 7'de gösterilir.

Travoprost ¹H, ¹³C ve ¹⁹F NMR verileri:



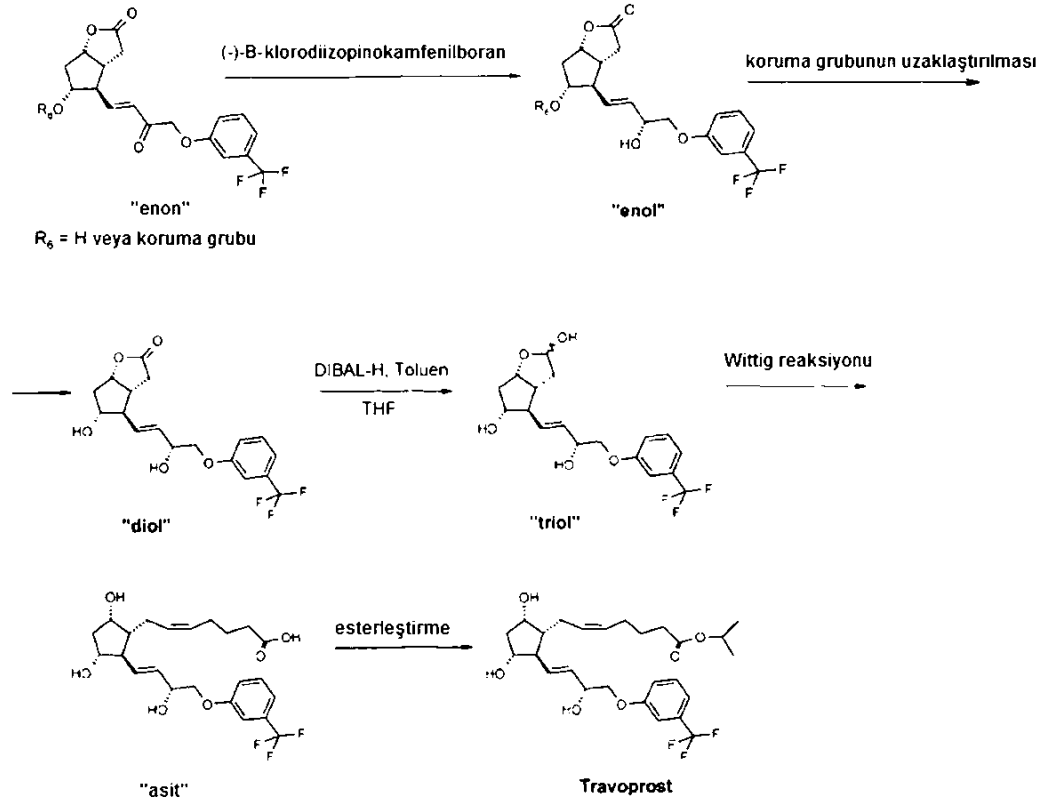
Numaralandırma	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H sayısı	Çokluk	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
1	172.23	-	-	-	
2	33.19	2.16*	2	t	J _{2,3} =7.3
3	24.42	1.49**	2	tt	J _{3,4} =7.3
4	25.93	1.96***	2	m (q)	J _{4,5} =7.3
5	128.36	5.23	1	dt	J _{5,6} =10.7
6	129.85	5.44	1	dt	J _{6,7} =7.4
		b: 2.09	1	m (dt)	
7	24.75	a: 1.96***	1	m	
8	48.76	1.31	1	m (dddd / tt)	11.2; 10.0; 4.8; 4.8
9	69.54 ^s	3.90	1	m (dddd)	2.0; 5.3; 5.3, 5.3
9-OH		4.36	1	d	J _{9,OH} =4.9
		b: 2.20*	1	m (ddd)	J _{gem} =14.1; J _{10b,11} =8.7;
10	43.96	a: 1.44**	1	ddd	J _{9,10b} =5.9; J _{10a,11} =5.7; J _{9,10a} =2.3;
11	75.63	3.69	1	m (dddd)	7.9; 7.9; 5.9; 5.9

Numaralandırma	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H sayısı	Çokluk / tt)	Eşleşme sabiti (Hz) (+/-0.2Hz)
11-OH		4.54	1	d	J _{11,OH} =5.8
12	54.30	2.175*	1	m	
13	134.01	5.57	1	dd	J _{13,14} =15.5; J _{12,13} =8.0
14	131.03	5.51	1	dd	J _{14,15} =6.0
15	69.54 ^s	4.315	1	beşli (tt)	5.5
15-OH		5.12	1	d	J _{15,OH} =4.8
16	72.55	a: 3.94	1	m	
		b: 3.95	1	m	
17	158.96	-	-	-	
18	111.07 (q)	7.20	1	m	³ J _{C-18,F} = 3.7; J _{18,20} =J _{18,22} =2.0
19	130.28 (q)	-	-	-	² J _{C-19,F} = 31.8
20	117.02 (q)	7.27 ⁺	1	t	³ J _{C-20,F} = 3.9; J _{20,21} =8.0; J _{20,22} =0.7
21	130.67	7.51	1	t	J _{21,22} =8.0;
22	118.77	7.24 ⁺	1	dd	
23	124.01 (q)	-	-	-	¹ J _{C-23,F} = 272.2
23-F	-61.28 (s, 3)	-	-	-	
24	66.80	4.84	1	altılı	J _{24,25} =6.3
25; 26	21.55	1.13	6	d	

^s: Örtüşen ¹³C NMR sinyalleri. *, **,

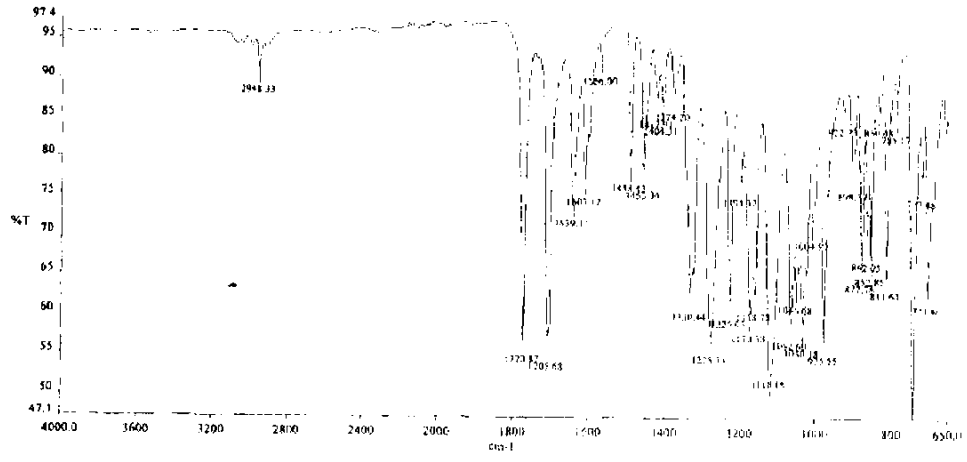
***, +: Örtüşen ¹H NMR sinyalleri.

Şekil 1



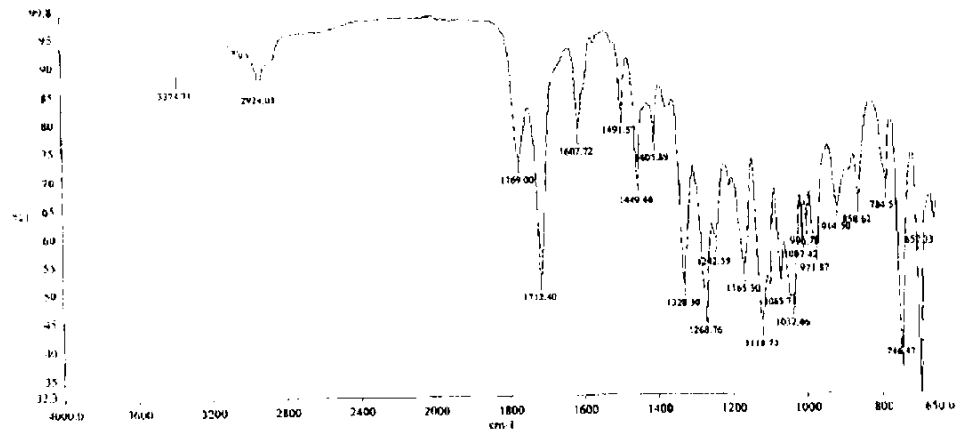
Şekil 2

Travoprost 1. ara ürün IR spektrumu:



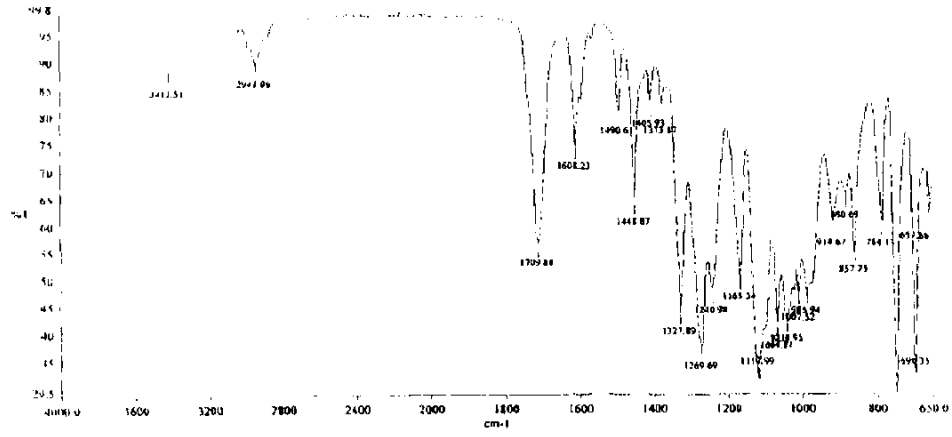
Şekil 3

Travoprost 2. ara ürün IR spektrumu.



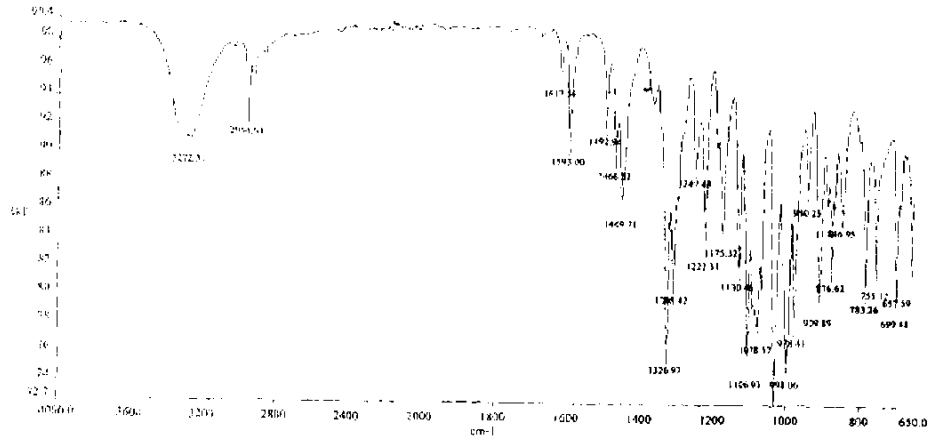
Şekil 4

Travoprost 3. ara ürün IR spektrumu:



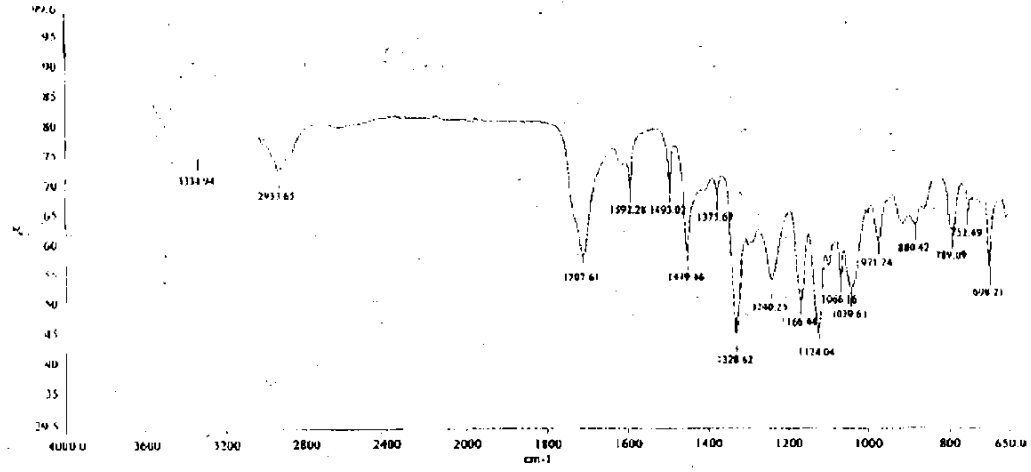
Şekil 5

Travoprost 4. ara ürün IR spektrumu:



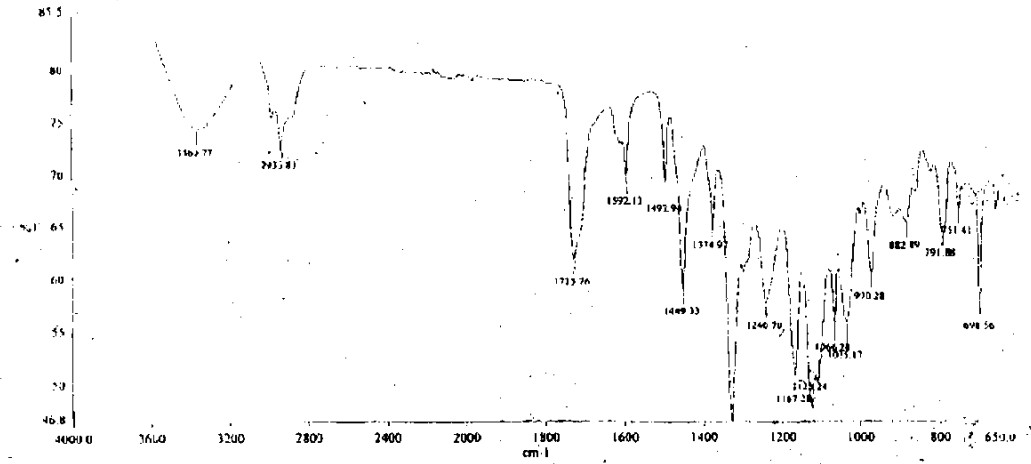
Şekil 6

Travoprost 5. ara ürün IR spektrumu:



Şekil 7

Travoprost IR spektrumu:



Şekil 6