

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 61261 B1

6(51) C 07 C 405/00



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 97471
(22) Заявено на 23.02.93
(24) Начало на действие
на патента от: 19.06.92

Приоритетни данни

(31) 2092 (32) 24.06.91 (33) HU

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 2 на 24.03.94
(45) Отпечатано на 31.07.97
(46) Публикувано в бюлетин № 4
на 30.04.97
(56) Информационни източници:
EP 0170258
EP 0253094
WO90/02553

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
Kabi Pharmacia AB, Uppsala (SE)
Chinoïn Gydgyszer-Es Vegyeszeti
Termekék Gyara Rt., Budapest (HU)

(72) Изобретател(и):
Jozsef Ivanics
Tibor Szabo
Istvan Hermecz
Gyula Dalmadi
Jozsefne Ivanics
Gaborne Kovacs, Budapest (HU)
Resul Bahram, Uppsala (SE)

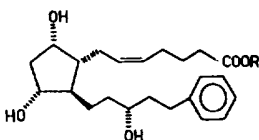
(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/HU92/00025, 19.06.92

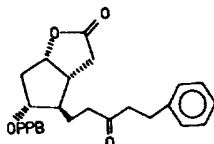
(87) № и дата на РСТ публикация:
WO93/00329, 07.01.93

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 13,14-ДИХИДРО-15(R)-17-ФЕНИЛ-18,19,20-ТРИНОР-PGF_{2α} ЕСТЕРИ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} естери с обща формула

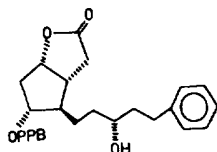


в която R означава наситена или ненаситена с права верига, с разклонена верига или циклична C₁₋₇ алкилова или фенилова, или бензилова група. По метода се редуцира оксогрупата в страничната верига на съединение с формула

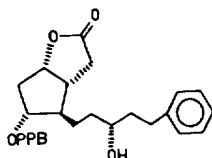


BG 61261 B1

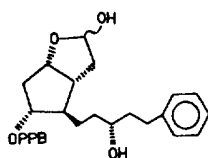
превръща се полученият 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипент-1'-енил]-5-(4'-фенилбензоксилокси)-2Н-циклопента [b] фуран с формула



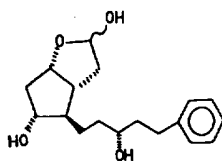
чрез хидриране до 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента [b] фуран с формула



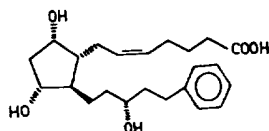
посоченото съединение с формула V се редуцира до 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-хидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента [b] фуран с формула



отстранявайки защитната група от посоченото съединение с формула IV, за да се получи 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-2Н-циклопента [b] фуран с формула



След това посоченото съединение с формула III се превръща до 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF₂α с формула



чрез използване на 4-карбоксибутил-трифенилфосфониев халогенид и накрая се превръща съединението с формула II със съединение с формула

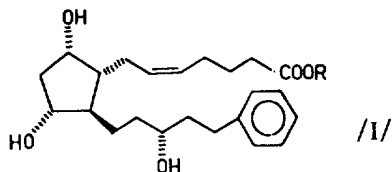
R - X

в която R има посоченото по-горе значение, X означава халоген, сулфат, мезилова, тозилова или всяка друга подходяща група, в 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF₂α естери с обща формула I.

14 претенции

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 13,14-ДИ-ХИДРО-15(R)-17-ФЕНИЛ-18,19,20-ТРИНОР-PGF_{2α} ЕСТЕРИ

Изобретението се отнася до нов метод за получаване на 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} естери с обща формула

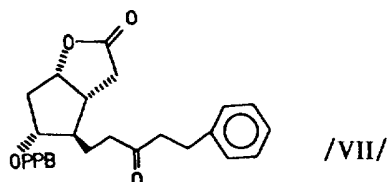


в която R означава наситена или ненаситена правовеирижна, с разклонена верига или циклична C₁₋₇ алкилова, фенилова или бензилова група.

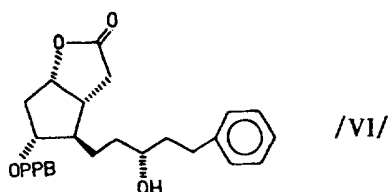
Известно е, че много простагландининови производни, когато се приложат външно, намаляват вътрешното налягане в окото, т.е. те са полезни при лечението на глаукома /1 и 2/. Простагландининови производни, които имат особено добър ефект, са описани в лит. източник /3/. От тях е известно, че съединението с формула (I) е доказало особено ценните си качества. Метод за синтез на съединението с формула (I) е описан в лит.източник /3/.

Задачата на изобретението е да се създаде подобрен метод за синтез, който да е приложим при производството на съединението с формула (I), да дава добър добив, съединението да се получава с желаната чистота, и да е приложим при промишлено производство.

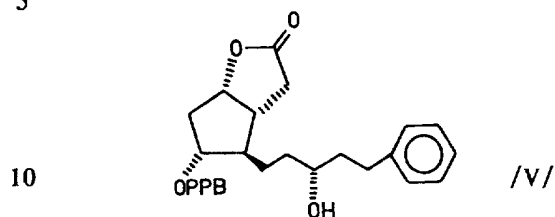
Установено е, че съединението с формула (I) се получава с висока чистота и с висок добив чрез редуциране на оксо-групата в страничната верига на съединение с формула



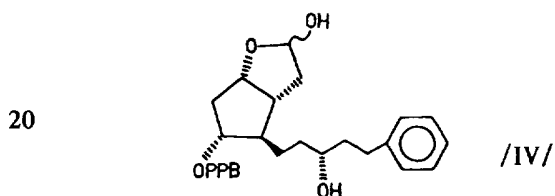
чрез превръщане на получения 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипент-1'-енил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран с формула



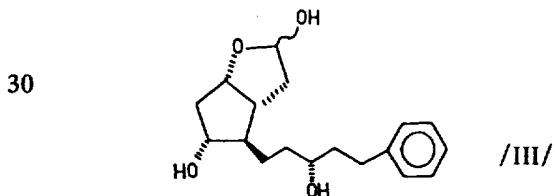
чрез хидриране в 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран с формула



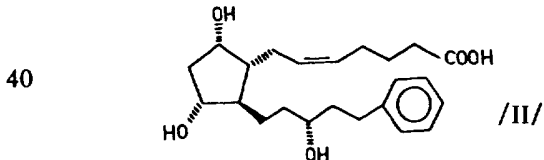
редуциране на съединението с формула (V) до 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-хидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран с формула



отстраняване на защитната група от съединението с формула (IV), за да се получи 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-2Н-циклопента[b]фуран с формула



след това чрез превръщане на съединението с формула (III), до получаване на 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} с формула



чрез използване на 4-карбоксибутил-трифенилфосфониев халогенид и накрая превръщане на съединението с формула (II) със съединение с обща формула R-X, в която R има значенията, посочени по-горе, X означава халоген, сулфат, мезилова, тозиллова или друга подходяща група, в 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} естер с обща формула (I).

Съединението с формула (VII) се полу-

чава от фенилфосфониеви соли и 3,3a,4,5,6,6a-хексахидро-2-оксо-4-(5'-фенил-3-оксопент-1'-енил)-5-(4'-фенилбензоилокси)-2H-циклопента[b]фуран, което е известно простагландиново междинно съединение и може да се получи например съгласно патента на US № 3 778 450. Другите използвани реактиви са търговски продукти и могат да се доставят.

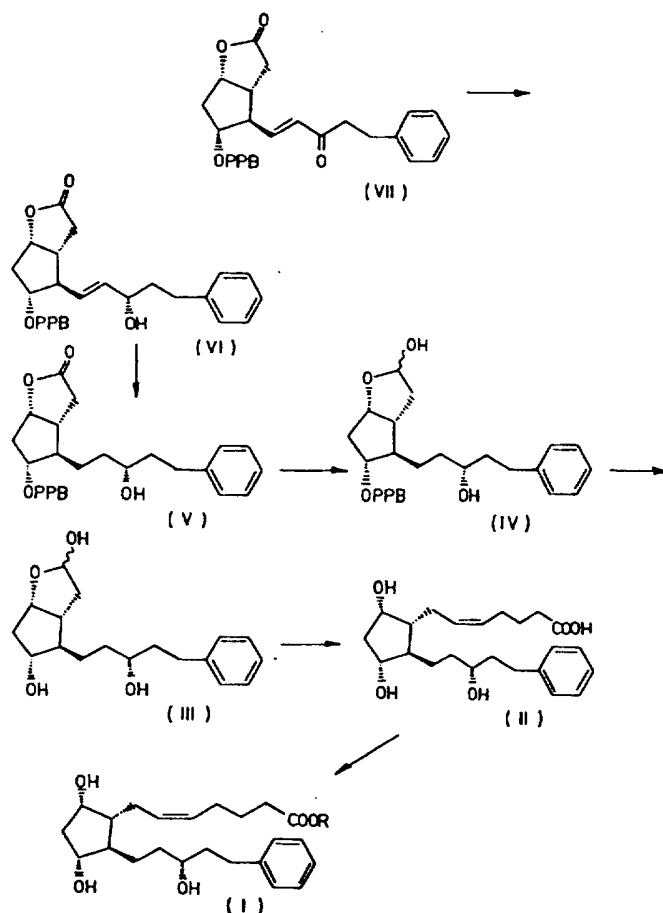
Редуцирането на съединението с формула (VII) в съединение с формула (VI) се провежда при използване на известни реактиви, подходящи за редуциране на енони, особено такива, описани в химическата литература за простагландини, например при използването на литиев три(сек-бутил)борен хидрид или натриев борен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

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

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

Трансформирането на съединението с формула (V) в съединение с формула (IV) и след това трансформиране на съединение с формула (IV) в продукт с формула (III) може да се постигне, без да се изолира съединението с формула (IV), също така при съответно подбрани условия. За специалистите, работещи в тази област, е очевидно, че разработеният съгласно изобретението метод може да се използва и когато съединенията с формули (II - VII), както и това с обща формула (I), съдържат и други заместители. Поради това, тези методи попадат също в обхвата на изобретението.

На схема I е обобщен методът съгласно изобретението:



Методът съгласно изобретението се илюстрира по-подробно чрез следващите примери, без те да го ограничават.

Пример 1. Получаване на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-(5'-фенил-3-оксо-пент-1'-енил)-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (съединение с формула VII)

Разтвор, съдържащ 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-хидроксиметил-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (18,0 g, 51 mmol), в сух толуен (110 ml) се охлажда до 18°C и към него се прибавя разтвор на дициклохексилкарбодиимид (18 g, 83 mmol) и 1 моларен разтвор на фосфорна киселина (8 ml, 8 mmol) в сух диметилсулфоксид. Реакционната смес се поддържа при температура под 25°C при непрекъснато охлаждане. След 30 min към реакционната смес в интервали от 30 min се прибавят следните реактиви:

1 моларен разтвор на фосфорна киселина (4 ml) в диметилсулфоксид; дициклохексилкарбодиимид (9 g, 41 mmol) и 1 моларен разтвор на фосфорна киселина (5 ml) в диметилсулфоксид.

След това реакционната смес се разбърква при 20-22°C в продължение на два часа. Междувременно при разбъркване и при температура 45°C трифенил-(4-фенил-3-оксобутил)-фосфониев йодид (27,3 g, 50 mmol) се смесва с 5 моларен разтвор на калциева основа (10 ml) в толуен (250 ml). Бъркането продължава 90 min, при което се получава разтвор. Разтворът се промива три пъти с по 100 ml вода при температура 45-50°C до неутрална реакция, толуенът (45 ml) се отстранява от разтвора при понижено налягане. Остатъчният разтвор се прибавя към посочената реакционна смес с такава скорост, че температурата ѝ да не е по-висока от 30°C. След два часа разтворът се нагрива до 35°C. След един час се прибавя концентрирана хлороводородна киселина (4 ml), разтворена във вода (30 ml) и отново се разбърква още един час. Образуваната утайка се отстранява чрез филтруване, филтратът се промива с толуен и толуеновите промивки се промиват с вода (150 ml), четири пъти с наситен разтвор на натриев хлорид (30 ml), сушат се над безводен натриев сулфат и чрез изпаряване се концентрират до 350 ml.

Посоченият разтвор се прехвърля в колони, съдържаща силикагел (135 g) и толуен, и се елуира при използването на смес 5:1 от то-

луен и етилацетат. След като се изпари разтворът, се получава тъмнокафяв остатък (21 g), който се разтваря във врящ метанол (840 ml). Разтворът се охлажда до 0°C, утайката се филтрува и се промива със студен метанол (30 ml). Полученият продукт се суши при стайна температура, за да даде съединението от заглавието с формула (VII) под формата на бяла твърда маса с добив 12,0 g (48,7% и т.т. 129-130°C, $[\alpha]_D = -145^\circ$ (C=1, етилацетат).

Пример 2. Получаване на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-(5'-фенил-3-оксо-пент-1'-енил)-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента[b]/фуран (съединение с формула VII)

а) Към разтвор на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-хидроксиметил-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента/а/фуран (27 kg) в толуен (165 l), охладен до 17°C се прибавя дициклохексилкарбодиимид (ДСС) (27 kg), фосфорна киселина в диметилсулфоксид (ДМСО) 1 моларен разтвор (12 l). Температурата на реакционната смес се поддържа под 25°C. След 60 min, през 60 min се прибавят следните реактиви в посочената последователност: фосфорна киселина в диметилсулфоксид 1 моларен разтвор (6 l), дициклохексилкарбодиимид (13,5 kg), фосфорна киселина в ДМСО 1 моларен разтвор (6 l). Реакционната смес се разбърква при 20-25°C допълнително още 7 часа, като реакцията се проследява чрез тънкослойна хроматография.

Тънкослойна хроматография $R_f = 0,32$ (силикагел, етилацетат:толуен)

(силикагел, толуен-етилацетат-оцетна киселина : 30:15:2)

б) Трифенил-2-оксо-4-фенилбутилфосфониев йодид (38,4 kg), калиева основа (5 kg) във вода (105 l), толуен (210 l) и дихлорметан (90 l) се разбъркват енергично в продължение на три часа, след което се прибавя натриев хлорид (5 kg). Органичният слой се отделя и промива с наситен воден разтвор на натриев хлорид (3 x 113 l), суши се над натриев сулфат, концентрира се под вакуум до 70 l и този разтвор се прибавя към разтвора, приготвен по метода, описан в частта а) на този пример, с такава скорост, че температурата на реакционната смес да не е по-висока от 25°C. След 7 часа разтворът се охлажда до 18°C, като се контролира непрекъснато чрез тънкослойна хроматография. Прибавя се разтвор на концентрирана хлороводородна киселина (6 l) във во-

да (45 l) и сместа се разбърква един час. Утайката се отстранява чрез филтруване, промива се с толуен (2 x 45 l + 2 x 23 l). Органичният слой се промива с вода (225 l) и с наситен разтвор на натриев хлорид (4 x 45 l), водният разтвор се екстрахира с толуен (2 x 23 + 1 x 30 l), органичните слоеве се събират и сушат с натриев сулфат (15 kg). Органичният слой се филтрува, промива се с толуен (2 x 15 l) и се изпарява във вакуум до 85 l. Прибавя се метанол (240 l), охлажда се до 0°C, филтрува се, промива се с метанол:толуол 9:1 (49 l) и с метанол (98 + 60 l), за да се получи бял кристален продукт с т.т. 129-130°C (добив 19,4 kg, 52,7%), $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$ (C = 1,26, CH₃CN).

Пример 3. Получаване на 3,3а,4,5,6,ба-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипент-1'-енил]-5-(4'-фенил-бензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (съединение с формула VI)

Смес от 1,04 М литиев-три(сек-бутил)-борен хидрид (418 ml, 0,434 mol) в разтвор на тетраhydroфуран и сух диетилетер (420 ml) се охлажда до -130°C. Съединението с формула (VII) (200 g) се разтваря в тетраhydroфуран (1000 ml) и диетилетер (900 ml), охлажда се до -130°C и се прибавя към посочения по-горе разтвор на борния хидрид в продължение на една минута. След 5 min реакционната смес се излива в смес от вода (5,5 l), 2 М разтвор на натриев сулфат (250 ml) и наситен разтвор на сол (500 ml) и се разбърква при стайна температура 15 min. Разтворът се промива последователно с вода (2 l), етилацетат (1 l) и два пъти с порции от по 200 ml наситен разтвор на сол, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява при понижено налягане. Полученият течен остатък се прехвърля в колона, съдържаща силикагел (5 kg). След елуиране със смес 7:1 от метиленхлорид и етилацетат и прекристализиране в смес от етилацетат (80 ml), диизопропилетер (160 ml) и хексан (80 ml) се получава бял кристален продукт от съединението от заглавието с формула (VI) 69,7 g с т.т. 129-130°C $[\alpha]_D = -108^\circ$ (C = 1, етилацетат).

Пример 4. Получаване на 3,3а,4,5,6,ба-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипент-1'-енил]-5-(4'-фенил-бензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (съединение с формула VI)

Към суспензия на енона с формула (VII) (19,3 kg) в метанол (4,5 l) и хлороформ (200 l) при разбъркване и охлаждане от -3 до -5°C

се прибавя натриев борохидрид (2,38 kg) (реакцията се проследява с тънкослойна хроматография). Реакционната смес се излива във вода (20 l) и се прибавя концентрирана хлороводородна киселина (12,6 l). Сместа се суши върху силикагел (30 kg), филтрува се, промива се с хлороформ (60 + 30 l). Органичният слой се концентрира до 60 l и се хроматографира върху две колони. И двете колони са запълнени със силикагел (135 kg) и толуен (300 l). Като елуент се използва последователно и при двете колони толуен : етилацетат 666 l : 133 l + (250 l : 150 l) и след това етилацетат. Фракцията V (410 l) се концентрира под вакуум до 35 l. Към остатъка се прибавя диизопропилетер (90 l), охлажда се до 0°C/-5°C и се разбърква в продължение на един час. Белият кристален продукт се филтрува и се промива с диизопропилетер - етилацетат 3:1 (16 l). Добив 7,38 kg (38%). Тънкослойна хроматография: Rf = 0,5 (силикагел; етилацетат) (0,36 / етилацетат:хексан 1:1/ $[\alpha]_D = -101,59$ (C = 0,69 CH₃CN).

Пример 5. Получаване на 3,3а,4,5,6,ба-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипент-1'-енил]-5-(4'-фенил-бензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (съединение с формула V)

Към разтвор на 3,3а,4,5,6,ба-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипент-1'-енил]-5-(4'-фенил-бензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (70 g, 144 mmol) в етанол (2 l) при 18-20°C се прибавят катализатор палатий върху въглен (7,0 g) и натриев нитрит (3,5 g, 50 mmol) под формата на суспензия във вода (100 ml). Сместа се бърка под атмосфера на водород с налягане 500 kN/m² в продължение на 90 min, след това катализаторът се филтрува, прибавя се 1 моларен разтвор на хлороводородна киселина (100 ml) и сместа се разбърква при стайна температура 1 h. След като разтворителят се отстрани при намалено налягане, маслообразният остатък се разтваря в етилацетат (700 ml).

Водната фаза се екстрахира два пъти с етилацетат с порции от по 200 ml и събраният етилацетатен разтвор се промива двукратно с порции от по 100 ml наситен разтвор на сол. След сушене над безводен натриев сулфат и изпаряване на разтворителя се получава съединението от заглавието с формула (V) като маслообразен остатък с добив 95% и Rf стойност 0,23 (система за проявяване хексан/

етилацетат 1:1), $[\alpha]_D = -66^\circ$ ($C = 1$, етилацетат). ИЧ спектър, заснет на Цайс Спекорд М-80 - тип спектрометър (KBr, cm^{-1}): 3500 (ОН), 3020 (СН ароматна), 2940, 2860 (СН алифатна), 1770, 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1500 (ароматни пръстенни вибрации), 1290, 1190, 1100 (С-О-С), 850 (p-субституирана ароматна група), 750, 700 (моносубституирана ароматна група).

Пример 6. Получаване на 3,3а,4,5,6,ба-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипентил]-5-(4'-фенил-бензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (съединение с формула V)

Към разтвор на съединението с формула (VI) (7,2 kg) в абсолютен етанол (200 l) и при температура 15-20°C се прибавя суспензия от 10% паладий върху въглен (1,4 kg) и натриев нитрит (0,72 kg) във вода (36 l). Разтворът се разбърква в атмосфера на водород (1200 kL) в продължение на 3 h, като процесът се проследява чрез тънкослойна хроматография. Прибавя се 2 моларен разтвор на хлороводородна киселина (105 l) и се разбърква при стайна температура 1 h. Катализаторът се отстранява чрез филтруване, промива се с абсолютен етанол (20 l). Разтворителят се отстранява под вакуум, като се концентрира до 50 l. Получаващото се масло се разтваря в толуен (140 l), промива се с наситен разтвор на сол 15% (3 x 30 l). Водната фаза се промива с толуен (20 l). Събраните органични екстракти се сушат над натриев сулфат (10 kg) и натриев бикарбонат (0,5 kg) и се филтруват. Утайката се промива с толуен (30 l). Разтворителят се отстранява под вакуум до остатък от 90 l, който се използва директно за следващия етап. Остатъкът съдържа съединението с формула V (7,03 kg, 96,7%).

Пример 7. Получаване на 3,3а,4,5,6,ба-хексахидро-2-хидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (съединение с формула IV)

След разтваряне на 3,3а,4,5,6,ба-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (65,7 g, 135 mmol) в сух тетра-хидрофуран (330 ml) се прибавя на капки при температура между -65 и -75°C диизобутилалуминиев хидрид (150 ml, 297 mmol) в разтвор на сух хексан (150 ml). Реакционната смес се разбърква 10 min и се излива в смес от вода (1 l) и 2 моларен разтвор на натриев бисулфат (500 ml) и се бърка 30 min. Разтворът се про-

мива с етилацетат (1 l и след това - двукратно с по 500 ml) и събраната органична фаза се промива два пъти с порции от по 200 ml солев разтвор. Органичната фаза се изпарява под намалено налягане, при което се получава маслообразен остатък от продукта от заглавията с формула (IV), който се използва в следващия етап без пречистване, $R_f = 0,25$ (бензен/етилацетат 1:1).

Пример 8. Получаване на 3,3а,4,5,6,ба-хексахидро-2-хидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипентил]-5-(4'-фенил-бензоилокси)-2Н-циклопента[b]фуран (съединение с формула IV)

Разтвор на диизобутилалуминиев хидрид (ДИБАЛ) (9,1 kg) в сух толуен (31 l) се прибавя към разтвор на съединението с формула (V) (6,8 kg) в толуен (70 l) при разбъркване и температура -72 до -80°C. След 1 h, при проследяване на процеса чрез тънкослойна хроматография се прибавя етилацетат (5 l) и след това натриев бисулфат 1 M (240 l). Органичният слой се отделя и се суши върху натриев сулфат (9 kg), филтрува се и се промива с толуен:етилацетат (5 l : 5 l). Водният слой се промива с етилацетат (3 x 35 l). Събраните органични слоеве се сушат над натриев сулфат (9 kg), филтруват се и се промиват с толуен : етилацетат 1:1 (40 l). Органичните слоеве се събират и се прибавя толуен (100 l) и триетиламин (0,5 l) за стабилизиране на триола. Разтворът на триола се хроматографира върху силикагел (34 kg), зареден с толуен (60 l), като за елуент се използват толуен : етилацетат (1:1) (400 l) и етилацетат (560 l) респективно. Събират се четири фракции в следния ред: фракция I (50 l), фракции II и III (всяка по 400 l), фракция IV (230 l). Фракция III е богата на желания продукт. Разтворителят се отстранява под вакуум. Към остатъка (20 l) се прибавя диизопропилов етер (ДИПЕ) (65 l) и се охлажда до 0°C. Образува се утайка, която се филтрува и промива с ДИПЕ : етилацетат 3:2 (2 x 10 l), за да се получи бял кристален продукт с добив 2,8 kg (63,1%). Излишък от ДИБАЛ се използва, за да се отстрани РРВ групата при редуциране на съединението с формула (V) в съединение с формула (IV).

Пример 9. Получаване на 3,3а,4,5,6,ба-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидроксипентил]-2Н-циклопента[b]-фуран

(съединение с формула III)

Смес, съдържаща 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-хидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента[b]-фуран (65,2 g, 133,4 mmol), калиев карбонат (19,0 g, 133,4 mmol) и метанол (330 ml), се разбърква при 40-45°C 5 часа, след това се охлажда до 0°C и стойността на рН се нагласява до 7-8 чрез бавно прибавяне на 1 N разтвор на фосфорна киселина. След филтруване на утайката филтратът се промива два пъти с порции от по 70 ml вода и след това - два пъти със смес от 2 : 1 метанол (30 ml) и вода.

След като се прибави наситен разтвор на сол към филтрата и се екстрахира четири пъти с порции от по 250 ml етилацетат, събраните органични слоеве се промиват със солев разтвор, сушат се и се изпаряват под намалено налягане. Получената твърда маса се изпарява под намалено налягане. Получената твърда маса се разтваря в етилацетат (100 ml) при 60°C, прибавят се 100 ml диизопропилов етер към разтвора, охлажда се до стайна температура и бавно се прибавя хексан (200 ml). След като сместа се разбърква при 0°C, образуваните кристали се филтруват, промиват се два пъти със смес от 2:1 диизопропилов етер и етилацетат (порции от по 30 ml всяка) и се суши, за да се получи съединението от заглавието под формата на бели кристали с формула (III) (35,93 g, 87,90 %) с т.т. 103-106°C / α_D = -47°C (C = 1, етилацетат).

ИЧ спектър (заснет на Цайс Спекорд тип М-80, спектрометър) (KBr, см⁻¹): 3380 (ОН), 3030 (СН ароматна), 2980, 2960, 2920, 2860 (СН алифатна), 1600, 1590, 1570, 1500 (ароматни пръстенни вибрации), 1090 (С-О-С), 1000 /С-О-(Н)/, 750, 700 (моносубституирана ароматна група).

¹Н-ЯМР спектър (заснет на апарат на Брукер WP 80, CDCl₃, TMS стандарт, δ ppm): 7,23 (s, 5H, ароматен Н), 5,64, 5,51 (d, 1H, 3-Н), 4,63 (m, 1H, 1-Н), 3,90 (1H, 7-Н), 3,60 (1H, 3'-Н).

Продуктът представлява 1:1 смес на екзо- и ендизомери.

Пример 10. Получаване на 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2 α} (съединение с формула II)

Прибавят се 4-карбоксибутил-трифенилфосфониев бромид (147,2 g, 3,32 mmol) и калиев терц-бутилат (186 g, 1,66 mmol) към раз-

вор на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-/5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил/-2Н-циклопента[b]фуран (33,9 g, 110,7 mmol) (съединение с формула III) в тетраhydroфуран (500 ml) и разтворът се охлажда до -25°C. Сместа се разбърква първо при -20°C и след това - при 0°C общо 6 часа. След това рН се нагласява на 8-9 чрез прибавяне на 2 М разтвор на натриев бисулфат и тетраhydroфуранът се дестилира под намалено налягане. След като към остатъка се прибави вода (200 ml), сместа се охлажда до стайна температура, утайката се филтрува и се промива два пъти с наситен разтвор на натриев бисулфат с порции от по 200 ml и след това - два пъти с вода (по 100 ml). Събраните водни фази се промиват два пъти с метиленхлорид (с порции от по 150 ml всяка) и рН се нагласява на 3-4 чрез натриев бисулфатен разтвор и след това се екстрахира два пъти с по 500 ml етилацетат. Събраният етилацетатен разтвор се промива два пъти със солев разтвор (по 100 ml) и се изпарява. Гъстата течна суспензия се разклаща с ацетон (100 ml) 10 min, утайката се филтрува, промива се 6 пъти с по 100 ml смес от 40:25 (обемно) диизопропилов етер и ацетон всеки път и филтратът се изпарява под намалено налягане, за да се получи съединението от заглавието с формула (II) под формата на маслообразен остатък с добив 85%, което може да се превърне в съединението с формула (I), без предварително да се пречиства.

Пример 11. Получаване на 13,14-дихидро-17-фенил-18,19,20-тринор-1-PGF_{2 α} (съединение с формула II)

Към суспензия от 4-карбоксибутилтрифенилфосфониев бромид (5,32 kg) в тетраhydroфуран (40 l) в атмосфера на азот, при разбъркване и температура 0-5°C се прибавя калиев бутилат (4,49 kg) и се разбърква 20 min при стайна температура. Към получения червено-оранжев разтвор на илида при -15 до -10°C се прибавя съединението с формула (III) (1,23 kg) в тетраhydroфуран (8 l) и сместа се бърка 4-7 часа при проконтролиране чрез тънкослойна хроматография. Реакционната смес се разрежда с вода (25 l), промива се с толуен (25 l) и органичната фаза се отделя. Водният слой се промива с хлороформ (3 x 6 l), подкислява се с натриев бисулфат 2М разтвор (15 l), екстрахира се последователно с 18 l етилацетат и след това - 22 пъти с по 6 l етилацетат. Органичният слой се промива с 15%-ен раз-

вор на натриев хлорид (2 x 6 l), суши се над натриев сулфат (0,4 kg) и се филтрува. Утайката се промива два пъти с етилацетат (4 l). Разтворителят се отстранява под вакуум, суспензията се разклаща с диизопропилов етер - ацетон 2:1 (18 l), за да изкристализира страничният продукт трифенилфосфоксид, който се отстранява чрез филтруване, промива се с диизопропилов етер : ацетон 1:1 (4 x 3 l). Органичният слой се концентрира под вакуум, за да се получи съединението с формула (II), което се използва за следващия етап директно, без да се изолира.

Пример 12. Получаване на 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} изопропилов естер (съединение с формула I)

След като се прибави безводен калиев карбонат (22,95 g) в изопропилийодид (37,55 g, 221,4 mmol) към разтвор на суров 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} в 200 ml сух диметилформамид (50,64 g, 110,7 mol), получен в пример 6, сместа се разбърква при 50°C 5 часа. След това реакционната смес се излива в смес от вода (900 ml), 2 M разтвор на натриев бисулфат (120 ml) и етилацетат (500 ml). Водната фаза се екстрахира с допълнителни 500 ml етилацетат. Събраната етилацетатна фаза се промива последователно два пъти с 2%-ен разтвор на литиев хлорид (всеки път с по 500 ml), с наситен разтвор на натриев бикарбонат (100 ml) и два пъти с по 200 ml солев разтвор. Суши се и етилацетатът се изпарява при понижено налягане. Маслообразният остатък се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел (1 kg), съдържащ силиконов гел при използване на смес от 20 : 1 метиленхлорид и изопропанол като елуент, след това - върху силикагел (900 g) при използване на смес от 1 : 1 етилацетат и хексан като елуент, за да се получи след изпаряване безцветно маслообразно съединение (16 g) с формула (I), R_f = 0,42 (диизопропил етер/ацетон/вода 40:25:1), [α]_D = +34° (C = 1, ацетонитрил).

ИЧ спектър (заснет на спектрометър Цайс Спекорд тип М-80, при използване на метод на течния филм между NaCl лестове) (cm⁻¹): 3400 (ОН), 3060 (СН ароматна), 2990, 2930, 2860 (СН алифатна), 1730 (С=О), 1600, 150 (ароматна пръстенна вибрация), 1110 (С-О-С), 750, 700 (моносубституирана ароматна група).

¹H-ЯМР спектър (заснет на апарат Бру-

кер AC 400, CDCl₃, TMS вътрешен стандарт, δ ppm): 7,24 (s, 5H, ароматен H), 5,44 (dd, 1H, 6-H), 5,41 (dd, 1H, 5-H), 4,99 (m, 1H, -CH-изопропанол), 4,17 (s, 1H, 9-H), 3,94 (s, 1H, 11-H), 3,66 (m, 1H, 15-H).

Пример 13. Получаване на изопропилов естер на 13,14-дихидро-17-фенил-18,19,20-тринор PGF_{2α}

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

Към суровия продукт с формула (II), разтворен в диметилформамид (6 l), се прибавят калиев карбонат (1,24 kg) и изопропилийодид (1,15 l) и сместа се нагрява до 45-50°C в продължение на 5-7 часа, за което време реакцията приключва (проследява се чрез тънкослойна хроматография). Сместа се разрежда с вода (2,8 l), подкислява се до pH 2-3 с натриев бисулфат 1 M разтвор (13 l). Водният слой се екстрахира с етилацетат : хексан (3:2) (3 x 9 l), след което органичният слой се промива с вода (2 x 4 l) и се суши над натриев сулфат (1,5 kg) и се филтрува. Утайката се промива с етилацетат (2 x 1,5 l), концентрира се под вакуум, при което целевото съединение остава като светлокафяво масло. Суровото масло (2,7 kg) се подлага на колонна хроматография двукратно върху силикагел.

Суровото масло се разтваря в ДИП : ацетон 3:1 (6 l) и се хроматографира върху силикагел (70 kg), като за елуент се използва ДИПЕ : ацетон 3:1 (1200 l) и се събират пет фракции в следващия ред: I (280), II (50), III (10), IV (270) и V (70 l). Във фракция IV се съдържа най-голямо количество от продукта (проследено чрез тънкослойна хроматография). Фракцията се концентрира във вакуум. Полученото масло се разтваря в дихлорметан (6 l) и се хроматографира върху силикагел (20 kg) при градиентно елуиране с дихлорметан (20 l) и дихлорметан : изопропанол 40:1 (61,5 l), 30:1 (20,7 l) и 5:1 (60 l) последователно. Събират се пет фракции в следния ред: I (127 l), II (0,5 l), III (0,5 l), IV (12 l) и V (5 l). Чистотата на фракциите се проверява чрез тънкослойна течна хроматография и високоефективна течна хроматография. Установява се, че фракция IV е чиста. Разтворителят се отстранява във вакуум, жълтеникавото масло се обработва с активен въглен (0,11 kg) в изопропанол (6,2 l), филтрува се и се промива с изопропанол (2 x 0,56 l). Разтворителят се отстра-

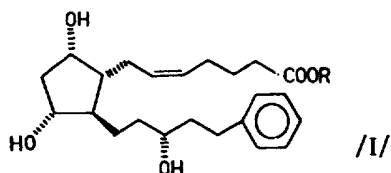
нява под вакуум (20 kH/m²) при 40-50°C, за да се получи целевото съединение под формата на безцветно до бледожълтеникаво масло с добив 0,96 kg, 55,5%.

Пример 14. Получаване на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-[5'-фенил-3'-(R)-хидрокси-1'-пентил]-2Н-циклопента [b]-фуран (съединение с формула III)

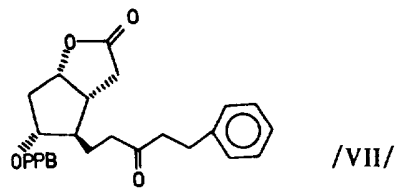
Разтвор на 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента [b] фуран (6,8 g, 14 mmol) в безводен толуен (82 ml) се охлажда до -80°C и при охлаждане се прибавя на капки диизобутилалуминиев хидрид (9,1 g, 64 mmol), разтворен в безводен толуен (31 ml). Реакционната смес се разбърква при температура между -70 и -80°C до приключване на реакцията (около 1 час). След това реакционната смес се излива в едномоларен разтвор на натриев бисулфат (204 ml), разбърква се 45 min и след разделяне на фазите продуктът, останал във водната фаза се екстрахира с етилацетат. Събраната органична фаза се суши над безводен натриев сулфат и се прехвърля в колона, напълнена със силикагел (34 g) и толуен (60 ml). Целевият продукт се елуира със смес от толуен и етилацетат. Фракцията, съдържаща чистия продукт, се изпарява до обем 20-25 ml и продуктът изкрystalизира при използването на диизопропилов етер (65 ml). Полученият продукт се промива със смес от диизопропилов етер и етилацетат, за да даде съединението от заглавието (2,8 g) с формула (III) и с т.т. 103-106°C.

Патентни претенции

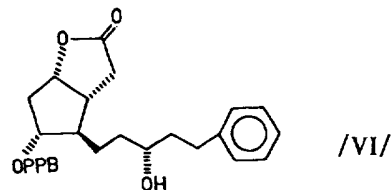
1. Метод за получаване на 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} естери с обща формула



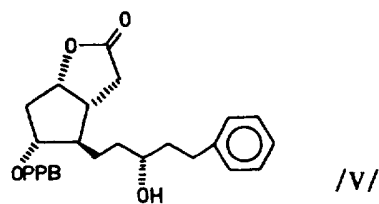
в която R означава наситена или ненаситена с права верига, с разклонена верига или циклична C₁₋₇ алкилова или фенилова или бензилова група, характеризиращ се с това, че включва редуциране на оксогрупата в страничната верига на съединение с формула



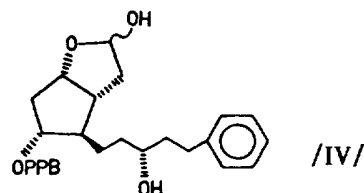
превръщане на получения 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента [b] фуран с формула



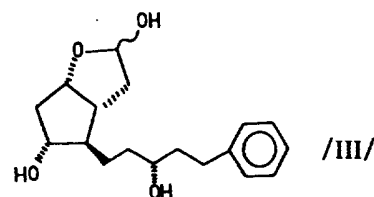
чрез хидриране до 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-оксо-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента [b] фуран с формула



редуциране на съединението с формула V до 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2-хидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-5-(4'-фенилбензоилокси)-2Н-циклопента [b] фуран с формула

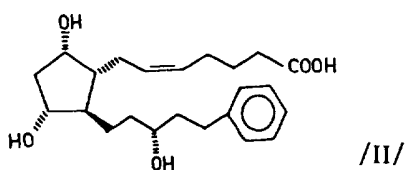


отстранявайки защитната група от посоченото съединение с формула IV, за да се получи 3,3а,4,5,6,6а-хексахидро-2,5-дихидрокси-4-[5'-фенил-3'(R)-хидрокси-1'-пентил]-2Н-циклопента [b] фуран с формула



следващо превръщане на посоченото съединение с формула III до 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} с фор-

мула



чрез използване на 4-карбоксибутил-трифенилфосфониев халогенид и накрая - превръщане на съединението с формула II със съединение с формула R - X, в която R има значението, посочено по-горе, X означава халоген, сулфат, мезилова, тозилова или друга подходяща група, в 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} естери с обща формула I.

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

3. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че хидрирането на съединение с формула VI се извършва в присъствие на катализатор паладий върху въглен.

4. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че хидрирането на съединение с формула VI се извършва в присъствие на натриеви соли.

5. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че редуцирането на еноновото съединение с формула V до енолно съединение с формула IV се извършва с диизобутилалуминиев хидрид.

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

7. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че взаимодействието на

съединение с формула III с 4-карбоксибутил-трифенилфосфониев бромид се извършва в присъствие на калиев терц.-бутилат в разтворител от етерен тип.

8. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва алкилиране на PGF_{2α} производно с формула II с изопропилйодид в присъствието на калиев карбонат в органичен разтворител.

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

10. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че редукцията на съединението с формула V и отстраняването на 4-фенилбензоилокси защитната група от полученото енолно съединение с формула IV се извършва при използване на диизобутилалуминиев хидрид в толуен.

11. 13,14-дихидро-15(R)-17-фенил-18,19,20-тринор-PGF_{2α} с формула II.

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

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

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

Литература

1. EP 0170258.
2. EP 0253094.
3. WO 90/02553.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Ил. Михайлова

Редактор: В. Алтаванова

Пор. 38410

Тираж: 40 ЗС