



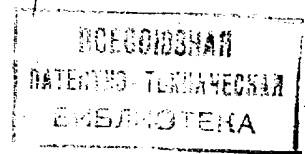
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1473705** **A3**

(51) 4 В 62 D 43/04

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

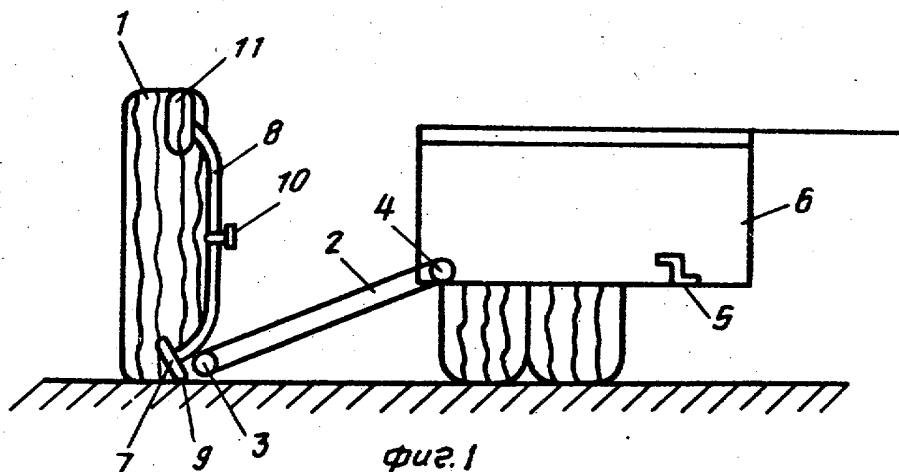


(21) 4027405/27-11
(22) 30.04.86
(31) 1686/85
(32) 03.05.85
(33) HU
(46) 15.04.89. Бюл. № 14
(71) Икаруш Карошсерца-Еш Ярмюдьяр (HU)
(72) Лайош Руткач и Ласло Тот (HU)
(53) 629.113 (088.8)
(56) Патент ФРГ № 2725611, кл. В 62 D 43/01, 1980.

(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ УКЛАДКИ И КРЕПЛЕНИЯ ЗАПАСНОГО КОЛЕСА АВТОМОБИЛЯ

(57) Изобретение относится к устройствам для укладки и крепления запасных колес автомобилей. Цель - повышение безопасности и улучшение условий тру-

да. Устройство содержит выдвижную раму 2, перемещаемую на роликах 3 и 4 по днищу отсека 6 для хранения запасного колеса 1. Рама 2 снабжена установленной на ней сверху и шарнирно связанной с ней откидной рамой 8, на которой смонтировано запасное колесо 1. В выдвинутом положении один конец рамы 2 опирается на землю, второй - на элементы каркаса отсека 6, при этом откидная рама 8 может быть поставлена в вертикальное положение для монтажа и демонтажа запасного колеса. При укладке запасного колеса 1 в отсек 6 выдвижная рама 2 и установленная на ней откидная рама 8 с колесом 1 перемещаются на роликах 3 и 4 в отсек 6 и крепятся к его каркасу. 3 ил.



Фиг. 1

(19) **SU** (11) **1473705** **A3**

Изобретение относится к машиностроению, в частности к устройствам для укладки и крепления запасных колес автомобиля.

Цель изобретения - повышение безопасности и улучшение условий труда.

На фиг.1 изображено устройство в выдвинутом из отсека положении с установленным вертикально запасным колесом, вид сбоку; на фиг.2 - то же, в отсеке для запасного колеса, вид сбоку; на фиг.3 - то же, вид сверху.

Устройство для укладки и крепления запасного колеса 1 автомобиля содержит выдвигающую раму 2, снабженную на перемещаемом и не перемещаемом наружу концах роликами соответственно 3 и 4 для перемещения рамы 2 между упором, выполненным в виде профильного фиксатора 5, и внешней стенкой отсека 6 для хранения запасного колеса 1 по горизонтальному днищу указанного отсека 6, который прикреплен под днищем кузова автомобиля. Выдвижная рама 2 снабжена ручкой 7 и установленной сверху на раме 2 откидной рамой 8, причем обе рамы 2 и 8 соединены между собой посредством шарнира 9, расположенного около роликов 3. На откидной раме 8 смонтированы крепежные элементы, например прижимные винты 10, для установки на нее запасного колеса 1. В выдвинутом из отсека 6 положении выдвижная рама 2 своим перемещенным наружу концом может быть установлена на землю, а не перемещаемым наружу концом соединена посредством разъемного шарнира с элементами отсека 6, при этом откидная рама 8 снабжена ручкой 11 и может быть откинута в направлении выдвижения всего устройства и установлена в вертикальное положение. В задвинутом в отсек 6 положении рама 2 разъемно прикреплена к каркасу отсека 6 посредством пружинного винта 12, установленного на ручке 7. Ролики 3 могут быть снабжены упорным и крепежным элементом 13.

Устройство работает следующим образом.

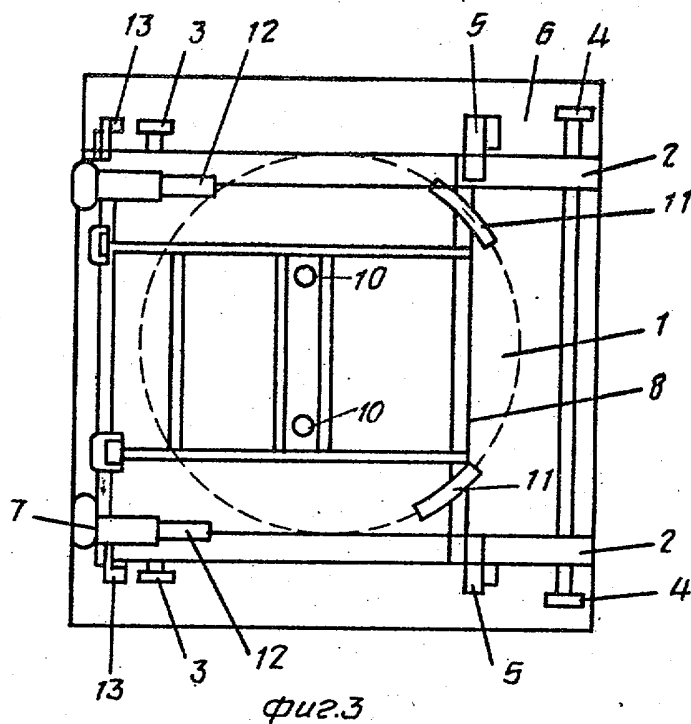
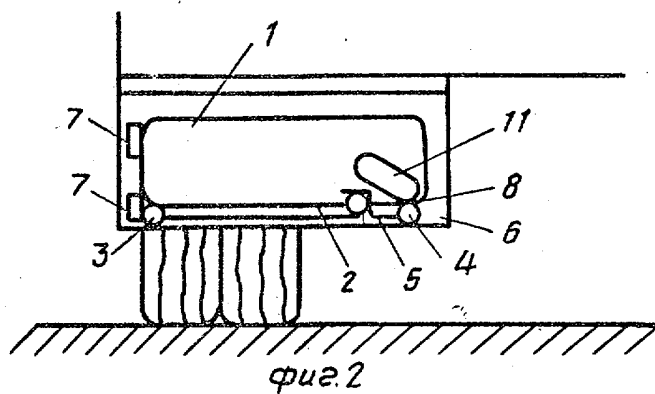
Выдвижение запасного колеса 1 из отсека 6 происходит следующим обра-

зом: с помощью ручки 7 выдвижная рама 2 освобождается из профильного фиксатора 5 и выдвигается на роликах 3 и 4 из отсека 6 до упора роликов 4 в наружные элементы каркаса отсека 6, а роликов 3 - в землю. Затем откидную раму 8 с помощью ручки 11 посредством поворота относительно шарнира 9 ставят в вертикальное положение. Запасное колесо 1 снимают с откидной части 8, отвинчивая прижимные винты 10.

При укладке запасного колеса 1 в отсек 6 описанные операции выполняют в обратном порядке.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Устройство для укладки и крепления запасного колеса автомобиля, содержащее выдвижную раму, выполненную с возможностью установки на ней посредством крепежных элементов запасного колеса и снабженную роликом для перемещения рамы между концевыми упорами по горизонтальной направляющей поверхности отсека для хранения запасного колеса, который выполнен под днищем кузова автомобиля, при этом в задвинутом в отсек положении рама разъемно прикреплена к каркасу отсека, а в выдвинутом из отсека положении рама своим одним концом соединена посредством разъемного шарнира с элементами каркаса отсека, отличающееся тем, что, с целью повышения безопасности и улучшения условий труда, указанная выдвижная рама снабжена ручкой и установленной сверху на ней и шарнирно связанной с ней на перемещаемом наружу конце откидной рамой, на которой смонтированы ручка и упомянутые крепежные элементы для установки запасного колеса, при этом в выдвинутом из отсека положении выдвижная рама своим перемещенным наружу концом может быть установлена с возможностью упора в землю, а откидная рама при этом может быть откинута в направлении движения с установкой ее в вертикальном положении для монтажа и демонтажа запасного колеса.



Редактор Л.Веселовская Составитель В.Ионова Техред Л.Олийнык Корректор А.Обручар

Заказ 1730/58 Тираж 480 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

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



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1473709** **A3**

(51) 4 C 07 C 177/00

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

ВСЕСОЮЗНАЯ
ПАТЕНТНО-ОТКРЫТИЕВАЯ
КАНИСТРА

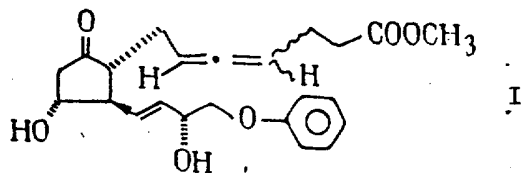
- (21) 3828202/23-04
(22) 20.12.84
(31) 564386
(32) 22.12.83
(33) US
(46) 15.04.89. Бюл. № 14
(71) Синтекс (Ю.С.А.) Инк. (US)
(72) Гари Фрэнсис Купер (US), Дуглас Лесли Рен (GB), Альберт Рейнольдс Ван Хорн, Тсунг-Ти Ли (US) и Колин Чарльз Бирд (GB)
(53) 547.514.71.07(088.8)
(56) Патент США № 4173457, кл. C 07 C 177/00, 1979.
Патент США № 3985791, кл. 260/473 A, 1976.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 16-ФЕНОКСИПРОСТАТРИЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВИДЕ ИХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ ИЛИ СМЕСИ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ

(57) Изобретение относится к способу

получения производных 16-феноксипростатриеновой кислоты формулы, приведенной в описании в виде их стереоизомеров или смеси стереоизомеров, которые обладают фармакологическими свойствами. Получение целевых соединений ведут из соединения указанной формулы, где вместо OH-групп имеются группы OR₁, где R₁ - тетрагидропиранильная, тетрагидрофуранильная или 2-этоксипропилильная группа, в виде его стереоизомеров или их смеси кислотным гидролизом 85 - 95% мас./об. уксусной кислотой (20-60% мас./об.) в среде органического растворителя при 20-40°C не обязательно в атмосфере азота или с использованием 2,05-3 эквивалентов фтористого водорода, диспергированного в галоидуглеводороде. Последний содержит 2-3 эквивалента меркаптана при 0-30°C.

Изобретение относится к способу получения новых производных класса простагландинов, а именно производных 16-феноксипростатриеновой кислоты общей формулы



в виде их стереоизомеров или смеси стереоизомеров, где волнистая линия

представляет α- или β-конфигурацию, при условии, что, если одна волнистая линия представляет α-, то вторая представляет β-конфигурацию, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения - получение новых стереоизомеров или смеси стереоизомеров общей формулы I, обладающих наряду с высокой фармакологической активностью и низкой токсичностью, высокой химической стабильностью вследствие существования це-

(19) **SU** (11) **1473709** **A3**

левых продуктов в кристаллической форме.

Пример 1. Лактон (1 α -окси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил(-циклопент-2 α -ил)уксусной кислоты.

Загружают в литровую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и осушающей трубкой с Драйеритом[®] 16,5 г лактона (1 α ,4 α -диокси-3 β -(3 α -окси-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)уксусной кислоты, 500 мл хлористого метилена, 8,8 мл дигидропирана и несколько кристаллов моногидрата п-толуолсульфокислоты. Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют две капли триэтиламина и перемешивают раствор в течение 2 мин. Реакционную смесь промывают один раз 50 мл насыщенного водного раствора хлористого натрия и высушивают над сульфатом натрия. После выпаривания растворителя получают остаток, который растворяют в минимальном количестве этилацетата и заливают в колонку диаметром 7,5 см, заполненную 500 г силикагеля в среде чистого гексана. Затем колонку элюируют градиентом от 20 до 40% этилацетата в гексане. Соответствующие фракции объединяют и выпаривают из них досуха растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Пример 2. Калиевая соль (1 α -окси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)уксусной кислоты.

Загружают в реакционную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и обратным холодильником, сверху на котором имеется ввод азота, 25 мл тетрагидрофурана и 5 г лактона (1 α -окси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)уксусной кислоты. Суспензию перемешивают до тех пор, пока реагент не растворится, причем в течение этого периода колбу продувают азотом под вакуумом. Добавляют аликвоту 3,82 мл водного 2,91 М раствора КОН и снова продувают реакционную колбу азотом под вакуумом. Затем раствор кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота до тех пор,

пока не завершится реакция (контролируется методом ТСХ). Охлажденный раствор досуха выпаривают, раствор в 50 мл толуола и снова выпаривают досуха в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

Пример 3. (1 α -трет-Бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил(-циклопент-2 α -ил)уксусная кислота.

Аликвоту 7,76 г калиевой соли (1 α -окси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил(-циклопент-2 α -ил)уксусной кислоты вводят в реакционную колбу и добавляют 25 мл обезвоженного диметилформамида. В перемешиваемую смесь добавляют 4,32 г имидазола и затем аликвоту 4,7 г трет-бутилдиметилсилилхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, после чего добавляют 5 мл воды при тщательном перемешивании в течение 30 - 45 мин. Продукт выделяют с помощью экстракции диэтиловым эфиром, после чего промывают его насыщенным водным раствором хлористого натрия, раствор сушат над сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток дополнительно очищают, пропуская его через фильтровальную воронку с фильтром из спекшегося стекла "С" (емкость 350 мл), заполненную 95 г силикагеля, суспендированного в смеси 10 об.% этилацетата в гексане, причем свободную кислоту элюируют 1 л 10%-ного этилацетата в гексане. Соответствующие фракции объединяют, растворитель удаляют, получая указанное в заготовке соединение.

Полученные тем же способом в примере 2 соединения превращают в соответствующие простозфирные трет-бутилдиметилсилильные соединения.

Пример 4. Метилловый эфир (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил(-циклопент-2 α -ил)уксусной кислоты.

Обезвоженный диметилформамид (80 мл), 6,24 г (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-

-ил(циклопент-2 α -ил)уксусной кислоты, 3 г гидрокарбоната натрия и 12,01 г иодистого метила вводят в реакционную колбу, оборудованную мешалкой и обратным холодильником, сверху на котором имеется ввод азота через вакуумную перегородку. Колбу продувают в вакууме азотом (5 раз), затем нагревают до температуры между 40 и 45°C и перемешивают в течение ночи. Добавляют дополнительное количество 1,46 г иодистого метила. Взаимодействие продолжают при 40-45°C в течение второй ночи. Затем добавляют 500 мл воды в реакционную смесь, которую три раза экстрагируют порциями по 50 мл хлористого метилена. Объемные слои хлористого метилена дополнительно разбавляют равным объемом гексана. Образовавшийся органический слой промывают водой (два раза по 50 мл), насыщенным раствором хлористого натрия (один раз, 50 мл) и сушат над сульфатом натрия. При выпаривании растворителя получают остаток, который дополнительно очищают на колонке (хроматографической) с силикагелем. Силикагель готовят в смеси 15%-ного этилацетата в гексане. Соединение элюируют этой смесью растворителей. Соответствующие фракции объединяют, выпаривают растворитель досуха и получают указанное в заголовке соединение.

Пример 5. (1 α -трет-Бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)циклопент-2 α -ил)-2-этан-1-ол.

В реакционную колбу, оборудованную вводом азота через вакуумную перегородку, вводят 53 мл осушенного толуола, в котором растворено 5,3 г метилового эфира (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)циклопент-2 α -ил)уксусной кислоты. Реакционную смесь охлаждают в ледяной бане и пять раз продувают азотом в вакууме. Используя методику переноса сухим шприцем, помещают 21,4 мл диизобутилалюминий гидрида в виде 1М раствора в толуоле в капельную воронку и добавляют его в охлажденную смесь приблизительно в течение 20 мин. Затем баню со льдом удаляют. Через 30 мин состав реак-

ционной смеси анализируют методом ТСХ. Если взаимодействие не завершилось, то дополнительно вводят 4,28 мл раствора гидрида. Когда реакция завершится, реакционную смесь разбавляют 26 мл осушенного гексана и при тщательном перемешивании добавляют 4,32 г порошкообразного фтористого натрия. Затем при перемешивании добавляют аликвоту 1,39 мл воды. После завершения дополнительных 30-40 мин, в течение которых продолжают перемешивание, реакционную смесь фильтруют через целит и промывают 100 мл хлористого метилена. Растворитель выпаривают в вакууме, остаток дополнительно очищают посредством хроматографирования на колонке с силикагелем. Указанное в заголовке соединение имеет следующие спектральные данные: ¹H-ЯМР (хим. сдвиг, м.д.) δ , ч/млн: 7,28 2Н, триплет, J = 7,5 Гц, Н-19; 6,86-6,98 3Н мультиплет, Н-18, 20; 5,46-5,82 2Н, мультиплет, Н-13-14; 4,92 мультиплет, Н-2', тетрагидропиран (ТПП); 4,81 мультиплет, Н-2', ТПП; 4,67 мультиплет, Н-2', ТПП; 3,88 2Н, м, Н-6', ТПП; 3,47 2Н, м, Н-6', ТПП; 0,89 9Н, синглет (с), трет-бутил; 0,5 с, силилметил; 0,7 с, силилметил; 3,9-4,15 3Н, м, Н-11,16; 4,19 1Н, м, Н-9; 4,52 1Н, м, Н-15; 3,62 2Н, м, Н-6.

Пример 6. (1 α -трет-Бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-2-этан-1-ол.

Следующий способ представляет собой альтернативный метод получения указанного в заголовке спирта.

Аликвоту 1,08 г (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)циклопент-2 α -ил)уксусной кислоты взвешивают в круглодонной колбе, оборудованной мешалкой и вводом азота через вакуумную перегородку. Для растворения ацетата добавляют осушенный тетрагидрофуран (11 мл). Колбу помещают в водяную баню при температуре около 18-20°C и продувают пять раз сухим азотом. Затем по каплям добавляют 0,392 мл метилборансульфида в течение 30 мин. Перемешивание продолжают приблизи-

тельно в течение 3,5 ч. По каплям добавляют 1 мл метанола, причем выделение газа определяется скоростью добавления. Затем вводят дополнительно 5 мл метанола. После этого раствор перемешивают еще в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в метаноле и повторно концентрируют. Второй концентрат растворяют в 25 мл диэтилового эфира и промывают один раз 5 мл воды, один раз 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, один раз 5 мл раствора соли и высушивают над сульфатом натрия. Осушенный раствор фильтруют и концентрируют, получая бесцветное масло.

Полученное масло дополнительно очищают путем перколяции его через колонку с 10 г силикагеля, заполненного во влажном состоянии в смеси 10%-ного этилацетата в гексане. Продукт элюируют последовательными порциями 200 мл 10%-ного этилацетата в гексане, 200 мл 20%-ного этилацетата в гексане и 200 мл 30%-ного этилацетата в гексане, отбирая в это время фракции по 20 мл. Фракции 12-30 объединяют, растворитель удаляют в вакууме, получая указанный в заголовке продукт в виде бесцветного масла.

Пример 7. (1 α -трет-Бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-ацетальдегид.

В реакционную колбу, снабженную капельной воронкой и кранами для ввода и вывода осушенного азота, помещают 150 мл безводного хлористого метилена и 5,96 г безводного триоксида хрома (VI). Колбу продувают в вакууме осушенным азотом и охлаждают в ледяной бане приблизительно до 15°C. При тщательном перемешивании добавляют в колбу 9,46 г безводного пиридина. Реакционную смесь тщательно перемешивают в атмосфере осушенного азота при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Затем в атмосфере азота добавляют 5,0 г сухого целита, после этого 4,7 г (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-2-этан-1-ола в 18,5 мл

безводного хлористого метилена. Реакционный раствор перемешивают в течение 15-20 мин, или до тех пор, пока анализ ТСХ не покажет, что взаимодействие завершилось; в это время добавляют 12,5 г измельченного порошка моногидрата гидросульфата натрия. Спустя дополнительно 15 мин тщательного перемешивания реакционную смесь фильтруют и три раза промывают остаток хлористым метиленом (по 50 мл). Объединенные хлористометиленовые растворы промывают три раза по 50 мл воды, водный слой повторно экстрагируют два раза порциями по 25 мл хлористого метилена. Осушенный безводный сульфатом натрия хлористометиленовый раствор выпаривают в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. Соединение имеет следующие спектральные данные. ¹H-ЯМР (хим. сдвиг, м.д.) δ , ч/млн: 7,28 2H, триплет, J = 7,5 Гц, H-19; 6,86-6,98 3H, мультиплет, H-18, 20; 5,46-5,73 2H, м, H-13-14; 4,95 м, H-2', ТГП; 4,80 м, H-2', ТГП; 4,67 м, H-2', ТГП; 3,88 2H, м, H-6', ТГП; 3,47 2H, м, H-6', ТГП; 0,89 9H, с, трет-бутил; 0,5 с, силилметил; 0,7 с, силилметил; 3,9-4,15 3H, м, H-11, 16; 4,23 1H, м, H-9; 4,50 1H, м, H-15; 9,75 1H, м, H-6.

Пример 8. (1 α -трет-Бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-1-бут-3-ин-2-ол.

В реакционную колбу, снабженную капельной воронкой, с выравнивающимся давлением и кранами для входа и выхода осушенного азота добавляют 4,65 г (7,9 ммоль) (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-ацетальдегида в 30 мл безводного хлористого метилена. Колбу продувают сухим азотом в вакууме и охлаждают приблизительно до 15°C при интенсивном перемешивании. В этот раствор добавляют 9,0 мл раствора (1,25 моль) этилнлмагниихлорида в тетрагидрофуране, после чего колбу перемешивают 5-10 мин при температуре окружающей среды, или до тех пор, пока не завершится реакция, что контролируют

ется методом ТСХ. Затем добавляют 30 мл хлористого метилена, 50 мл теплого (35°C) профильтрованного насыщенного водного раствора хлористого аммония и интенсивно перемешивают раствор в течение 5-10 мин. Добавляют аликвоту 50 мл теплой воды (35°C), дополнительно перемешивают 5-10 мин. Затем этот раствор фильтруют и промывают остаток 50 мл хлористого метилена, причем водный слой экстрагируют двумя дополнительными порциями по 15 мл хлористого метилена. Объединенные экстракты хлористого метилена смешивают со 100 мл воды, причем слой хлористого метилена удаляют, а водный слой повторно экстрагируют 20 мл хлористого метилена. Объединенные растворы хлористого метилена высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении, получая в виде маслянистого остатка указанное в заголовке соединение.

Индивидуальные изомеры могут быть выделены следующим образом.

Полученное масло подвергают хроматографии на колонке с силикагелем, находящейся в гексане, причем продукт элюируют смесью 5-15%-ного этилацетата в гексане при ступенчатом повышении на 5% концентрации этилацетата. Эта методика разделения позволяет получить две фракции, причем каждая содержит стереохимически чистый пропаргиловый спирт.

Спектр ^{13}C -ЯМР записывали для очищенной, но не разделенной смеси двух стереоизомеров (1 α , 4 α -диокси-3 β -(3 α -окси-4-фенокси-1(E)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-1-бут-3-ин-2-ола и для двух индивидуальных изомеров после хроматографического разделения.

Защищающие группы при атомах углерода C-9, C-11 и C-15 гидролизуют кислотой до измерения спектров ЯМР. Кислотный гидролиз осуществляют уксусной кислотой, используя условия и реагенты по примеру 16; для этой цели можно также использовать реагенты и условия примера 17. Спектры записывают в растворе $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ на спектромере "Брукер WM 300", работающем при частоте 75,473 МГц, с использованием спектральной щели 18500 Гц, углах разворота 40° и таб-

личных данных 16 К, ноль заполняют до 32 К после применения уширения линии 1,0 Гц, что дает цифровое разрешение в области частоты 0,03 м.д. Тетраметилсилан применяют в качестве внутреннего стандарта для всех спектров.

Получены следующие спектральные данные.

Изомерная смесь

15	1. НП	11. 76,86; 76,95
	2. НН	12. 55,47; 55,76
	3. НП	13. 130,89
	4. 72,68; 73,39	14. 134,86; 134,95
	5. 84,38; 85,17	15. 70,90; 70,97
20	6. 60,65; 61,37	16. 71, 65
	7. 34,28; 35,71	17. 158,56
	8. 45,42; 47,33	18. 114,75
	9. 71,84; 71,96	19. 129,56
	10. 42,10; 42,19	20. 121,20

25

Изомер 1

	1. НП	11. 77,03
	2. НП	12. 55,64
	3. НП	13. 130,70
30	4. 73,36	14. 134,92
	5. 84,27	15. 70,92
	6. 60,69	16. 71,64
	7. 34,20	17. 158,54
	8. 45,55	18. 114,70
35	9. 71,89	19. 129,56
	10. 42,01	20. 121,20

Изомер 2

	1. НП	11. 76,85
	2. НП	12. 55,82
40	3. НП	13. 130,86
	4. 72,54	14. 134,86
	5. 85,18	15. 70,87
	6. 61,36	16. 71,66
45	7. 35,71	17. 158,57
	8. 47,43	18. 114,75
	9. 71,94	19. 129,56
	10. 42,10	20. 121,21

Химический сдвиг приведен для каждого атома углерода в формуле. Цифры от 1 до 16 означают конкретный обсуждаемый атом углерода, относящийся к формуле I, цифры от 17 до 20 - атомы углерода, замещенные кислородом в орто-, мета- и пара-положениях относительно феноксигруппы. В этом примере первые три атома углерода не присутствуют, так

как для них не записывается какой-либо химический сдвиг (буквы НП означают "неприменимо"). Разделенные изомеры обозначены как "1" и "2" с целью их идентификации.

Пример 9. Этиловый эфир (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(E)-бутен-1-ил)-циклопент-2- α -ил-6-гекса-3,4-диеновой кислоты.

Трехгорлую колбу оборудуют игольчатым вентилем для ввода азота, капельной воронкой с выравнивающимся давлением и дистилляционной головкой вакуумного типа, оборудованной холодной пальчиковой ловушкой. В реакционный сосуд вводят раствор 3,18 г одного изомера (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(E)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-1-бут-3-ин-2-ола в 18 мл триэтилортоацетата, в который добавляют 0,18 мл ледяной уксусной кислоты. Сухой азот барботируют через реакционный раствор, который нагревают при перемешивании в масляной бане при 170-175°C. В течение 30-35 мин в реакционный раствор добавляют еще 0,1 мл ледяной уксусной кислоты и 6,0 мл триэтилортоацетата. Из реакционной системы отгоняют смесь 6 мл триэтилортоацетата + этанола уксусной кислоты, после чего горячий реакционный раствор переносят во вторую колбу и добавляют в него 12,0 мл толуола. Затем реагенты отгоняют при пониженном давлении и получают масло. К маслу добавляют толуол, после чего толуол отгоняют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, имеющее следующие спектральные данные ¹H-ЯМР (хим. сдвиг, м.д.): 7,28 2H, т, J = 7,5 Гц, H-19; 6,86-6,98 3H, м, H-18, 20; 5,43-5,82 2H, м, H-13-14; 4,98 м, H-2', ТГП; 4,81 м, H-2' ТГП; 4,67 м, H-2', ТГП; 3,88 2H, м, H-6', ТГП; 3,47 2H, м, H-6', ТГП; 0,89 9H, с, трет-бутил; 0,5 с, силметил; 0,7 с, силметил; 3,9-4,15 3H, м, H-11, 16; 4,19 1H, м, H-9; 4,52 1H, м, H-15; 5,22 2H, м, H-4, 6; 4,13 2H, квартет, J = 7,0, ОСН₂; 3,01 2H, м, H-3; 1,27 2H, м, СН₃.

После этого неочищенный сложный аллениловый эфир хроматографируют на силикагеле, элюируя градиентом от гексана до 50%-ного раствора этилацетата в гексане с целью отделения аллена от остаточного предшественника пропаргилового спирта.

Пример 10. (1 α -трет-Бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(E)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-6-гекса-3,4-диен-1-ол.

В трехгорлую реакционную колбу, снабженную термометром, капельной воронкой с выравнивающимся давлением, устройством для ввода осушенного азота и вывода его в вакууме, добавляют 62,5 мл абсолютного диэтилового эфира, затем реакционную систему продувают, используя осушенный азот. Порциями добавляют при перемешивании в атмосфере осушенного азота 0,32 г порошкообразного литий-алюминий гидрида. Этот раствор перемешивают 15-20 мин при температуре окружающей среды и затем охлаждают приблизительно до 10°C. Раствор 6,56 г этилового эфира (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(E)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-6-гекса-3,4-диеновой кислоты в 23,5 мл абсолютного диэтилового эфира добавляют с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру между 10 и 15°C. Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не завершится восстановление, вновь охлаждают приблизительно до 10°C и добавляют в течение 15 мин 3,0 мл ацетона, после чего перемешивают дополнительно в течение 15 мин. Затем по каплям добавляют 2,5 мл насыщенного водного раствора калий-натрий тартрата. Когда выделение газообразного водорода прекращается, добавляют еще 29,0 мл насыщенного водного раствора калий-натрий тартрата, причем реакционный сосуд имеет температуру окружающей среды. Отделяют водную фазу и экстрагируют ее два раза по 25 мл этилацетата. Объединенные диэтилэфирный и этилацетатный экстракты промывают 35 мл воды. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме,

чтобы получить указанный в заголовке спирт, который имеет следующие спектральные данные ^1H -ЯМР (хим. сдвиг, м.д.): 7,28 2H, т, J=7,5 Гц, Н-19; 6,86-6,98 3H, м, Н-18, 20; 5,46-5,83 2H, м, Н-13-14; 4,96 м, Н-2', ТГП; 4,82 м, Н-2', ТГП; 4,67 м, Н-2', ТГП; 3,88 2H, м, Н-6', ТГП; 3,47 2H, м, Н-6', ТГП; 0,89 9H, с, трет-бутил; 0,5 с, силилметил; 0,7 с, силилметил; 3,9-4,15 3H, м, Н-11, 16; 4,19 1H, м, Н-9; 4,52 1H, м, Н-15; 3,67 2H, т, J = 6, Н-2; 5,08 1H, м, Н-4; 5,10 1H, м, Н-6.

Пример 11. (1 α -трет-Бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-6-(1-метансульфонил)-гекса-3,4-диен.

В реакционную колбу, оборудованную кранами для ввода и вывода азота и механической мешалкой, добавляют 7,24 г (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-6-гекса-3,4-диен-1-ола в 67 мл безводного хлористого метилена. Туда же добавляют 6,7 мл безводного триэтиламина, продувая в это время систему сухим азотом, и охлаждают приблизительно до -30°C. Затем добавляют 2,35 г метансульфонилхлорида в 13,5 мл безводного хлористого метилена в течение 15-20 мин, поддерживая при этом в реакционном растворе его первоначальную температуру. Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока взаимодействие не завершится (приблизительно 30 мин). Удаляют охлаждающую баню, добавляют раствор 2,0 мл триэтиламина в 20 мл хлористого метилена, а после этого 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Отделяют слой хлористого метилена, водный слой экстрагируют два раза по 50 мл хлористого метилена. Объединенные экстракты хлористого метилена промывают 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (1:1 по объему). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и удаляют растворители при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, имеющее следующие спектральные данные ^1H -ЯМР (хим. сдвиг,

м.д.): 7,28 2H, т, J = 7,5 Гц, Н-19; 6,86-6,98 3H, м, Н-18, 20; 5,46-5,83 2H, м, Н-13-14; 4,96 м, Н-2' ТГП; 4,81 м, Н-2' ТГП; 4,67 м, Н-2' ТГП; 3,88 2H, м, Н-6' ТГП; 3,47 2H, м, Н-6' ТГП; 0,89 9H, с, трет-бутил; 0,5 с, силилметил; 0,7 с, силилметил; 3,9-4,15 3H, м, Н-11, 16; 4,19 1H, м, Н-9; 4,52 1H, м, Н-15; 4,23 2H, т, J = 6, Н-2; 5,04 1H, м, Н-4; 5,13 1H, м, Н-6; 2,98 3H, с, SO₃Me.

Пример 12. (1 α -трет-Бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-6-гекса-3,4-диено-1-нитрил.

В колбу, оборудованную кранами для ввода и вывода осушенного азота, добавляют 4,7 г цианистого калия и 16,5 мл безводного диметилсульфоксида. Эту смесь перемешивают в атмосфере сухого азота при 75-80°C приблизительно в течение 30 мин. Затем в один прием добавляют раствор 8,13 г (1 α -трет-бутилдиметилсилилокси-4 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-3 β -(3 α -(тетрагидропиран-2-илокси)-4-фенокси-1(Е)-бутен-1-ил)-циклопент-2 α -ил)-6-(1-метансульфонил)-гекса-3,4-диена в 20 мл безводного диметилсульфоксида. Взаимодействие продолжается приблизительно 60 мин в бане при 60-80°C (до завершения реакции). Реакционный раствор охлаждают приблизительно до 40°C и добавляют 5 мл хлористого метилена. Затем смесь дополнительно охлаждают до температуры окружающей среды и переносят в делительную воронку, содержащую 120 мл хлористого метилена. Реакционную колбу промывают хлористым метиленом, причем промывочные жидкости переносят в воронку для экстракции. Раствор неочищенного нитрила в хлористом метилене встряхивают со 160 мл воды, после чего отделяют верхний водный слой и экстрагируют его три раза по 40 мл хлористого метилена. Объединенные экстракты хлористого метилена промывают 120 мл воды. Затем объединенные водные фазы вновь экстрагируют 40 мл хлористого метилена. Объединяют все экстракты хлористого метилена, высушивают их над безводным сульфатом натрия, фильтруют и

удаляют растворитель при пониженном давлении. Получают указанное в заголовке соединения. Неочищенный нитрил дополнительно очищают, пропуская неочищенное масло через колонку с силикагелем, элюируя смесью гексан/50% этилацетата с градиентом гексана и получая фракции указанного в заголовке соединения, имеющего следующие спектральные данные ^1H -ЯМР (хим. сдвиг, м.д.): 7,28 2H, т, J = 7,5 Гц, H-19; 6,86-6,98 3H, м, H-18, 20; 5,46 - 5,83 2H, м, H-13-14; 4,96 м, H-2' ТГП; 4,82 м, H-2' ТГП; 4,67 м, H-2' ТГП; 3,88 2H, м, H-6' ТГП; 3,47 2H, м, H-6' ТГП; 0,89 9H, с, трет-бутил; 0,5 с, силилметил; 0,7 с, силилметил; 3,9-4,15 3H, м, H-11, 16; 4,19 1H, м, H-9; 4,52 1H, м, H-15.

Пример 13. Метилловый эфир 9 α -гидрокси-11 α , 15 α -бис-(тетрагидропиран-2-илокси)-16-феноксид-17, 18, 19, 20-тетранорпроста-4, 5, 13(E)-триеновой кислоты.

В реакционную колбу, снабженную холодильником и кранами входа/выхода азота, загружают 3,47 г 1-нитрила из примера 12, растворенного в 37 мл 2-метоксиэтанола. К этому раствору добавляют раствор 0,9 г гидроокиси калия в 3,1 мл воды, после чего систему вакуумируют, продувая сухим азотом. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение приблизительно 63 ч, охлаждают до 50-60°C и удаляют растворители при пониженном давлении. Остаток растворяют в 5,0 мл воды, переносят в реакционную колбу, снабженную капельной воронкой с выравнивающимся давлением и pH-электродом. Раствор охлаждают до 5-10°C и добавляют охлажденный водный раствор соляной кислоты (10°C) - 1 ч, концентрированной соляной кислоты на 2 ч, воды - до тех пор, пока pH раствора не станет приблизительно равным 2. Добавляют смесь 1:1 этилацетата/диэтилового эфира (20 мл) и перемешивают систему при температуре окружающей среды. Водную фазу отделяют и экстрагируют два раза аликвотами по 20 мл смеси этилацетат/диэтиловый эфир (1:1). Объединенные органические слои промывают водой 2x5 мл, су-

шат над безводным сульфатом натрия и отфильтровывают. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка целевой кислоты. На этой стадии кислота может быть извлечена и очищена стандартными способами (экстракция, хроматография и т.п.). Кислота была охарактеризована следующими спектральными данными ЯМР-Н 1 (δ , ч/мин): 7,28 2H, триплет, J = 7,5 Гц, H-19; 6,86-6,98 3H, мультиплет, H-18, 20; 5,46-5,87 2H, мультиплет, H-13-14; 4,95 мультиплет, H-2' ТНР; 4,85 мультиплет, H-2' ТНР; 4,67 мультиплет, H-2' ТНР; 3,88 2H, мультиплет, H-6' ТНР; 3,47 2H, мультиплет, H-6' ТНР; 3,9-4,15 3H, мультиплет, H-11, 16; 4,19 1H, мультиплет, H-9; 4,52 1H, мультиплет, H-15.

Альтернативно неочищенную кислоту без дополнительной очистки помещают в реакционную колбу в 45 мл диметилформамида. К этому раствору добавляют 1,65 г порошкообразного бикарбоната натрия, а затем 2,9 мл метилиодида. Этот раствор перемешивают при 45°C в течение 48 ч или до тех пор, пока не завершилась этерификация. Реакционную смесь отфильтровывают через целит. Твердый остаток от фильтрования промывают 50 мл хлористого метилена, объединенные органические растворители выпаривают при пониженном давлении с получением маслообразного остатка. Этот остаток растворяют в 65 мл хлористого метилена, который два раза промывают 15 мл воды. Водный слой повторно экстрагируют хлористым метиленом, который объединяют с другим раствором хлористого метилена, сушат над безводным сульфатом натрия и отфильтровывают. Удаление растворителя приводит к получению неочищенного метилового сложного эфира, который дополнительно очищают хроматографически на силикагеле. Хроматографическую очистку проводят с использованием смеси гексан/50%-ная градиентная смесь этилацетата с гексаном, 75% этилацетата с гексаном и (при необходимости) этилацетата. Фракции, содержащие чистый метилловый сложный эфир, объединяют, растворитель удаляют при пониженном давлении и получают целевое соединение, имеющее следующие спектральные харак-

теристики ЯМР, H' (δ , ч/млн.): 7,28 2H, триплет, $J = 7,5$, H-19; 6-86 - 6,98, 3H, мультиплет, H-18, 20; 5,46-5,83 2H, мультиплет, H-13-14; 4,96 мультиплет, H-2' THP; 4,79 мультиплет, H-2' THP; 4,70 мультиплет, H-2' THP; 3,88 2H, мультиплет, H-6' THP; 3,47 2H, мультиплет, H-6' THP; 3,9-4,15 3H, мультиплет, H-11, 16; 4,23 1H, мультиплет, H-9; 4,52 1H, мультиплет, H-15; 3,67 3H синглет, OMe.

Пример 14. Метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -бис-(тетрагидропиран-2-илокси)-16-фенокси-17, 18, 19, 20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

К суспензии трехокси хрома (2,66 г) в хлористом метиле (100 мл), охлажденном до -20°C , добавляют твердый 3,5-диметилпиразол (2,58 г) в атмосфере сухого азота. После перемешивания приблизительно в течение 1/2 ч при температуре -20°C добавляют 3,37 г метилового эфира 9-окси-11 α , 15 α -бис(тетрагидропиран-2-илокси)-16-фенокси-17,18, 19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты, растворенного в 50 мл хлористого метилена. Перемешивание продолжают при пониженной температуре приблизительно в течение часа. Затем добавляют силикагель (50 г) и удаляют при пониженном давлении растворитель. Пропитанный силикагель загружают в верхнюю часть силикагелевой колонки, приготовленной в гексане. Извлечение и разделение целевого соединения осуществляют с помощью 5-50%-ного градиента этилацетата в гексане. Объединенные соответствующие фракции концентрируют при пониженном давлении с получением целевого соединения, имеющего следующие спектральные характеристики ЯМР, H' (δ , ч/млн.): 7,28 2H, триплет, $J=7,5$ Гц, H-19; 6,86-6,98 3H, мультиплет, H-18, 20; 5,48-5,95 2H, мультиплет, H-13-14; 4,96 мультиплет, H-2' THP; 4,82 мультиплет, H-2' THP; 4,67 мультиплет, H-2' THP; 3,88 2H, мультиплет, H-6' THP; 3,50 2H, мультиплет, H-6' THP; 3,9-4,15 3H, мультиплет, H-11, 16; 4,19 1H, мультиплет, H-9; 4,56 1H, мультиплет, H-15; 3,66 3H, синглет, OMe.

Пример 15. Метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -бис-(тетрагидропиран-2-илокси)-16-фенокси-17, 18, 19, 20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

Аликвоту в 0,3 мл 9-оксо-11 α , 15 α -бис-(тетрагидропиран-2-илокси)-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты растворяют в 10 мл безводного диэтилового эфира, к которому при комнатной температуре добавляют избыток диазометана. Реакцию контролируют тонкослойной хроматографией, после завершения реакции эфир и избыток диазометана удаляют под вакуумом с получением целевого метилового сложного эфира.

Пример 16. Метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

Аликвоту в 0,3 мг защищенного метилового сложного эфира примера 14 растворяют в растворе ледяной уксусной кислоты (10,0 мл), воды (6,0 мл) и тетрагидрофурана (1,7 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при температуре 40°C в атмосфере сухого азота. Растворители удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток подвергают азеотропной дистилляции с толуолом (3x10 мл). Дополнительную очистку проводят на колонке с силикагелем, приготовленной в гексане, причем продукт элюируют 75%-ный этилацетатом в гексане. Соответствующие фракции объединяют и выпаривают досуха при пониженном давлении с получением целевого соединения.

Пример 17. Метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

Аликвоту в 500 мг защищенного метилового сложного эфира, полученного в примере 14, растворяют в хлористом метиле, при энергичном перемешивании добавляют 0,1 мл 48%-ной фтористоводородной кислоты. Затем добавляют по каплям в течение 30 мин 7,5 мл хлористого метилена, содержащего меркаптоэтанол (17 мг/мл). Раствор нейтрализуют приблизительно 0,3 мл водного раствора бикарбоната натрия. Для экстрагирования продукта используют хлористый метиле. Объе-

диненные экстракты сушат над сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении. Продукт очищают с использованием колонки с силикагелем. Колонку последовательно элюируют смесями 20%-ный этилацетат/гексан, 50 и 75%-ный этилацетат/гексан и в конце - этилацетатом. Как в примере 16, все алкильные сложноэфирные соединения, полученные в примерах 14 и 15, могут быть гидролизированы по указанной выше методике.

Индивидуальные изомеры алкильного эфира 9-оксо-11 α , 15 α -дигидроксид-16-фенокси-триеновой кислоты были получены с использованием одного изомера пропаргилового спирта, при готовленного по примеру 8, путем выполнения с одним изомером последовательных стадий, указанных в примерах 9-17.

Как и в примере 8, спектры ЯМР C^{13} были измерены на смеси и на индивидуальных изомерах аллена. Спектры были получены таким методом и при тех же условиях, что и в примере 8. Отличие заключается в том, что не добавляли CD_3OD для солюбилизации соединения в $CDCl_3$. Спектральные данные пронумерованы так же, как в примере 8. Алленовый изомер, обозначенный "R", получен из изомера "1" примера 8, алленовый изомер "S" - из изомера "2" примера 8. Спектральные данные являются следующими.

Смесь изомеров

1. 173,59	11. 71,97, 72,01
2. 33,08, 33,24	12. 54,14, 54,19
3. 23,71, 23,83	13. 131,91
4. 90,26, 90,40	14. 133,23, 133,34
5. 204,79	15. 70,80
6. 88,76	16. 71,57
7. 26,73	17. 158,39
8. 53,34, 53,48	18. 114,65
9. 213,63, 213,40	19. 129,64
10. 45,99	20. 121,43

Оме 51,65.

Алленовый изомер "R"

1. 173.58	11. 71.94
2. 33.08	12. 54.13
3. 23.70	13. 131.90
4. 90.37	14. 133.49
5. 204.75	15. 70.86
6. 88.74	16. 71.54
7. 26.70	17. 158.39
8. 53.43	18. 114.63

9. 213.62	19. 129.62
10. 45.94	20. 121.40
	ОМк 51.63

Алленовый изомер "S"

5	1. 173.53	11. 71.98
	2. 33.24	12. 54.19
	3. 23.83	13. 131.91
	4. 90.26	14. 133.23
10	5. 204.71	15. 70.79
	6. 88.74	16. 71.58
	7. 26.75	17. 158.39
	8. 53.46	18. 114.65
	9. 213.62	19. 129.63
15	10. 46.02	20. 121.42
		Оме 51.06

Пример 18. Кристаллический (4,5,6,R,8R)-метиловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидроксид-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

Приблизительно 720 мг (4,5,6 R, 8 R)-метилового эфира 9-оксо-11 α , 15 α -дигидроксид-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты в виде масла выдерживают в холодильнике, где маслообразное вещество спонтанно кристаллизуется. Образец (50 мг) твердого вещества очищают с помощью испарительной хроматографии, затем кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением кристаллов в виде игл с температурой плавления 71-71,5 $^{\circ}$ C. Чистота вещества, определенная с помощью ЖХВД, составила 98%.

Пример 19. Биологическая активность (4,5,6R, 8R)-метилового эфира 9-оксо-11 α , 15 α -дигидроксид-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты (анализ вызванной гистамином кислотной желудочной секреции).

В испытании были использованы самцы крысы Sprague Dewley (Hull-for). Животные имели кольцевой пла-стикový воротничок, застегиваемый вокруг шеи для того, чтобы предотвратить доступ их к пище или фекалиям и гарантированно сохранить желудок пустым в течение 48 ч голодания.

Целевое соединение применено орально с помощью желудочного зонда во время утреннего эксперимента, за 30 мин до хирургического вмешательства. В течение этой процедуры животные были анестезированы эфиром; одну лигатуру поместили на двенад-

цатиперстную кишку, примыкающую к пилорусному сфинктеру, а другую — на пищевод после гортани. Брюшная полость была закрыта скобками. Одной дозой, 40 мг/кг подкожно ввели дифосфат гистамина в течение 3-часового изучения стимулированной кислотной желудочной секреции. Через 3 ч крысы были умерщвлены. Желудочный сок выделили из желудка и измерили его объем. Аликвоту сока титровали 0,02 н. гидроокисью натрия до pH 7,0±0,1 в конечной точке на pH-метре. Количество выделенной желудочной кислоты рассчитывали как миллиэквиваленты на 100 г живого веса. Обработанные группы статистически сравнивали с контрольной. В этом испытании 4,5, 6R, 8R (метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты, использованный при дозах от 0,5 до 4 мкг/кг, как было найдено, имел экстраполированную ЕД₅₀ 6 мкг/кг.

Пример 20. Токсичность (4, 5, 6R, 8R)-метилового эфира 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

(4,5,6R, 8R)метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты вводили внутрибрюшинно самцам мыши (Sim)ICR(FBR) при дозах от 0,125 до 0,5 мг/кг. При этих дозах не была отмечена смертность испытуемых животных.

Пример 21. Метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

Аликвоту в 0,5 мг метилового эфира 9-оксо-11 α , 15 α -бис-(тетрагидрофурилиокси)-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты добавляют к раствору ледяной уксусной кислоты (2,5 мл), воды (10 мл) и метанола (2,2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают примерно при 20°C 12 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Образовавшийся остаток подвергают азеотропной перегонке с толуолом (3x10 мл). Дальнейшую очистку проводят на заполненной силикагелем колонке, промытой гек-

саном, продукт элюируют 75%-ный этилацетатом в гексане. Соответствующие фракции объединяют и испаряют досуха при пониженном давлении с получением заглавного соединения.

Пример 22. Метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

Аликвоту на 0,5 мг метилового эфира 9-оксо-11 α , 15 α -бис(2-этоксиэтилокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты добавляют к раствору ледяной уксусной кислоты (10,5 мл), воды (7 мл) и этанола (0,9 мл). Полученную смесь перемешивают 12 ч примерно при 40°C. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Образовавшийся остаток подвергают азеотропной перегонке с толуолом (3x10 мл). Дальнейшую очистку проводят на заполненной силикагелем колонке, промытой гексаном, продукт элюируют 75% этилацетата в гексане. Соответствующие фракции объединяют и испаряют досуха с получением заглавного соединения.

Пример 23. Метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

Аликвоту на 0,5 мг метилового эфира 9-оксо-11 α , 15 α -бис-(тетрагидропиранил)-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты добавляют к раствору ледяной уксусной кислоты (10 мл), воды (6 мл) и ацетонитрила (1,7 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают 12 ч примерно при 20°C. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, а остаток подвергают азеотропной перегонке с толуолом (3 x 10 мл). Дальнейшую очистку проводят на заполненной силикагелем колонке, промытой гексаном, продукт элюируют 75% этилацетата в гексане. Соответствующие фракции объединяют и испаряют досуха с получением заглавного соединения.

Пример 24. Метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

Аликвоту на 540 мг метилового эфира 9-оксо-11 α , 15 α -бис-(тетрагидрофурилиокси)-16-фенокси-17,18,19,

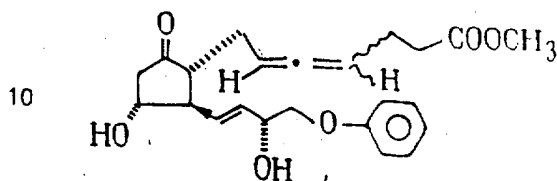
20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты растворяют в дихлорэтане и при интенсивном перемешивании добавляют 0,2 мл 20,5% (вес.%/об.) фтористого водорода. Затем в течение 30 мин при 0°C прибавляют по каплям 20 мл раствора меркаптоэтанола в дихлорэтане (7,8 мг/мл). Раствор нейтрализуют примерно 0,3 мл водного раствора бикарбоната натрия. Для экстрагирования продукта используют хлористый метилен. Объединенные экстракты высушивают над сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении. Заглавное соединение очищают на заполненной силикагелем колонке.

Пример 25. Метилловый эфир 9-оксо-11 α , 15 α -дигидрокси-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты.

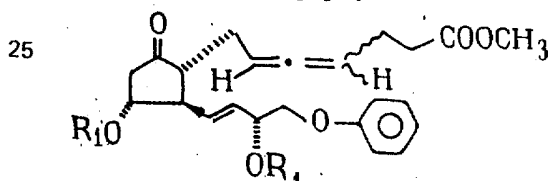
Аликвоту на 544 мг метилового эфира 9-оксо-11 α , 15 α -бис-(2-этоксизетокси)-16-фенокси-17,18,19,20-тетранорпроста-4,5,13(E)-триеновой кислоты растворяют в 1,1,1-трихлорэтане и при интенсивном перемешивании добавляют 0,3 мл 20%-ного фтористого водорода. Затем в течение 30 мин при 30°C прибавляют по каплям 15 мл раствора меркаптоэтанола в 1,1,1-трихлорэтане (15,6 мг/мл). После этого раствор нейтрализуют примерно 0,3 мл водного раствора бикарбоната натрия. Для экстрагирования продукта используют хлористый метилен. Объединенные экстракты высушивают над сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении. Заглавное соединение очищают на заполненной силикагелем колонке.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я ,

Способ получения производных 16-феноксипростатриеновой кислоты формулы



где волнистая линия представляет α - или β -конфигурацию, при условии, что в случае, если одна волнистая линия представляет α -конфигурацию, то другая представляет β -конфигурацию, в виде их стереоизомеров или смеси стереоизомеров, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R_1 - тетрагидропиранильная, тетрагидрофуранильная или 2-этоксильная группа, в виде его стереоизомеров или их смеси, подвергают кислотному гидролизу 85-95% мас./об водной уксусной кислотой в среде органического растворителя 20-60% мас./об при 20-40°C не обязательно в атмосфере азота или с использованием 2,05-3 эквивалентов фтористого водорода, диспергированного в галоидуглеводороде, содержащем 2-3 эквивалента меркаптана при 0-30°C.

Составитель И.Федосеева

Редактор А.Маковская

Техред Л.Олийник

Корректор Л.Патай

Заказ 1730/58

Тираж 352

Подписное

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

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