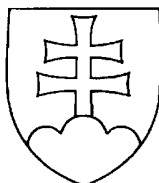


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

1436-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: **24. 5. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0112699.4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **24. 5. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/GB02/02462**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/096898**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D307/935,
C07C405/00,
C07F 7/18**

(71) Prihlasovateľ: **RESOLUTION CHEMICALS LIMITED, Hertfordshire, VEĽKÁ BRITÁNIA;**

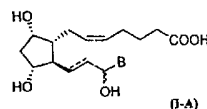
(72) Pôvodca: **Greenwood Alan Kenneth, Stevenage, Hertfordshire, VEĽKÁ BRITÁNIA;
Mchattie Derek, Stevenage, Hertfordshire, VEĽKÁ BRITÁNIA;
Thompson David George, Stevenage, Hertfordshire, VEĽKÁ BRITÁNIA;
Clissold Derek Wyndham, Reading, Berkshire, VEĽKÁ BRITÁNIA;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

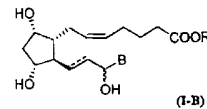
(54) Názov: **Spôsob prípravy prostaglandínov a ich analógov a medziprodukty**

(57) Anotácia:

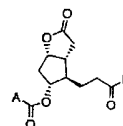
Sú opísané spôsoby prípravy a čistenia prostaglandínov a ich analógov, zvlášť analógov PGF_{2α} všeobecného vzorca (I-A) alebo (I-B). Ďalej sú uvádzané aj medziprodukty všeobecného vzorca (XIII) a (XIV) pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (I-B).



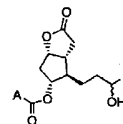
(I-A)



(I-B)



(XIII)



(XIV)

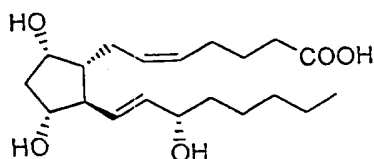
Spôsob prípravy prostaglandínov a ich analógov a medziprodukty

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy prostaglandínov a ich analógov. Konkrétne sa tento vynález týka spôsobu prípravy $\text{PGF}_{2\alpha}$ a jeho analógov.

Doterajší stav techniky

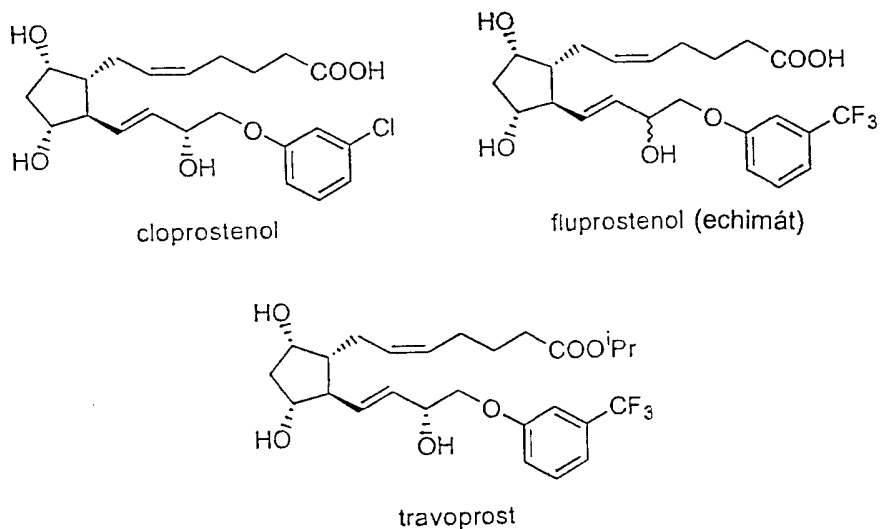
Prostaglandín $\text{F}_{2\alpha}$ { $\text{PGF}_{2\alpha}$ -kyselina 7-[3,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-1-oktenyl)-cyklopentyl]-5-hepténová}} má štruktúrny vzorec



Táto zlúčenina spôsobuje kontrakciu maternice a používa sa klinicky na vyvolanie a urýchlenie začiatku pôrodu a ako látka na uľahčenie potratu.

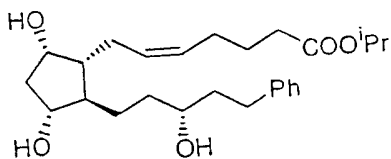
Prostaglandíny sú všeobecne charakterizované substituentami na cyklopentyllovom kruhu. $\text{PGF}_{2\alpha}$ prostaglandíny a analógy prostaglandínov všeobecne majú dve hydroxylové skupiny v *cis* konfigurácii vzhľadom na cyklopentánový kruh a dva bočné reťazce v *trans* konfigurácii navzájom, každý bočný reťazec má jednu dvojitú väzbu. Analógy $\text{PGF}_{2\alpha}$ môžu mať rôzny počet dvojitých väzieb v bočných reťazcoch, a substituenty pozdĺž bočných reťazcov sa môžu meniť. Okrem toho môže byť v niektorých $\text{PGF}_{2\alpha}$ analógoch skupina karboxylovej kyseliny na bočnom reťazci esterifikovaná.

Príklady $\text{PGF}_{2\alpha}$ analógov, ktoré majú terapeutické použitie, sú cloprostenol, ktorý obsahuje chlórphenyl-éterový substituent na bočnom reťazci, fluprostenol, ktorý obsahuje trifluórmetylfenyléterový substituent na bočnom reťazci a travoprost:



Tieto zlúčeniny majú prostaglandín F agonistickú aktivitu a používajú sa klinicky na liečenie glaukómu a vnútroočnej hypertenzie.

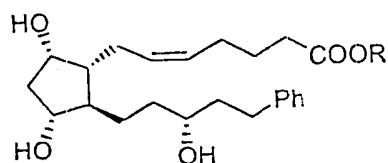
Latanoprost [13,14-dihydro-15(*R*)-17-fenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-izopropyl] je príkladom PGF_{2α} analógu, ktorý má jeden nasýtený bočný reťazec a kde skupina karboxylovej kyseliny je esterifikovaná:



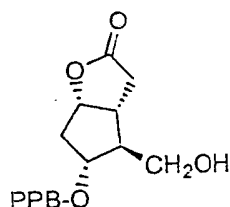
Táto zlúčenina sa používa klinicky na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom a vnútroočnou hypertenziou.

Analógy prostaglandínov na báze PGF_{2α} určené na použitie pri liečení glaukómu a vnútroočnej hypertenzie sú opísané napríklad v Európskom patente číslo 0364417B1. Tam opísané postupy syntézy PGF_{2α} analógov začínajú od medziproduktu pokročilého stupňa, 16-fenyl-17,18,19,20-trinor-PGF_{2α}, alebo jeho tetranor-homológu.

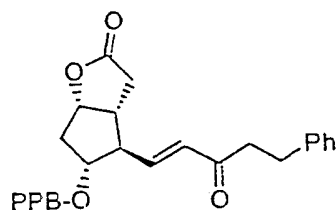
Európsky patent číslo EP 0544899B1 opisuje spôsob syntézy 13,14-dihydro-15(*R*)-17-fenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α} esterov vzorca:



kde skupina R znamená alkyl, fenyl alebo benzyl. Východiskový materiál pre tu opísaný spôsob je *para*-fenylbenzoylom (PPB)-chránený Coreyov laktón:

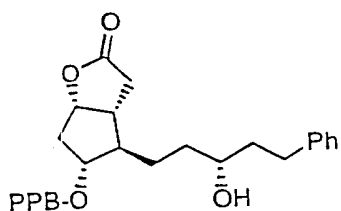


V opísanom spôsobe sa medziprodukt vzorca:

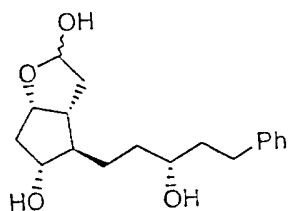


pripravuje pomocou premeny hydroxymetylovej skupiny chráneného Coreyovho laktónu s oxidačným činidlom (dicyklohexylkarbodiimid), čím sa získa zodpovedajúci aldehyd. Reakcia tohto aldehydu s fenylfosfóniovou soľou vytvára vyššie uvedený medziprodukt.

Medziprodukt sa potom redukuje, čím vznikne zodpovedajúca hydroxylová zlúčenina, ktorá sa podrobí hydrogenačnej reakcii, čím sa vytvorí nasýtený bočný reťazec medziproduktu vzorca:



Laktónová oxoskupina vyššie uvedeného medziproduktu sa redukuje, čím sa vytvorí zodpovedajúci hydroxyanalóg, z ktorého sa následne odstráni ochranná skupina, čím sa poskytne nasledujúci medziprodukt:



Následná Wittigová reakcia, po ktorej nasleduje esterifikácia vytvára požadovaný $\text{PGF}_{2\alpha}$ produkt.

Spôsob opísaný v EP 0544899B1 trpí hlavným nedostatkom v tom, že sa v určitých krokoch dosahujú len stredné alebo nízke výťažky. Konkrétne bol podľa príkladov výťažok pre prvý krok (reakcia PPB-chráneného Coreyovho laktónu s trifenyl-(4-fenyl-3-oxobutyl)-fosfónumjodidom) v malom meradle len asi 49 %. Aj vo veľkom meradle bol uvedený výťažok len asi 53 %.

Tieto nízke výťažky sprvoti spôsobujú prinajlepšom ťažkosti pri čistení medziproduktov a prinajhoršom stratu cenného a drahého východiskového materiálu. Okrem toho uvedený výťažok 38 % v druhom kroku (redukcia oxoskupiny bočného reťazca) je tiež menej než uspokojivý.

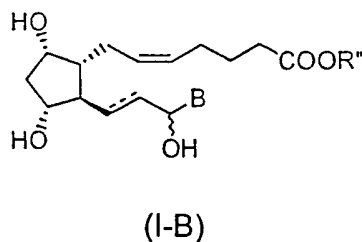
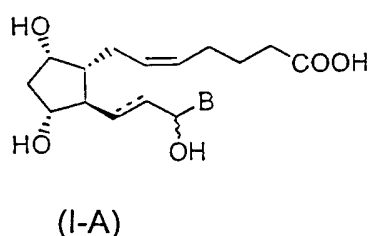
Ďalej, v následných reakčných krokoch sa dosahujú len stredné výťažky, čo vedie k dramatickému zníženiu celkového výťažku.

V alternatívnej syntéze opísanej v B. Resul a spol., J. Med. Chem. (1993), 36, str. 243 - 248, bola použitá podobná cesta s výnimkou toho, že krok odstránenia ochrannej skupiny bol uskutočnený pred redukciou oxoskupiny laktónu. Tento proces tiež trpí nízkymi výťažkami (asi 58 %) v prvom kroku a len stredné alebo nízke výťažky boli uvedené pre následné kroky.

Z hľadiska doteraz známych spôsobov a s nimi spojených problémov je predmetom tohto vynálezu poskytnutie alternatívneho spôsobu syntézy $\text{PGF}_{2\alpha}$ a jeho analógov a solí. Ďalšie predmety niektorých špecifických uskutočnení vynálezu zahŕňujú získanie spôsobov syntézy s dobrými výťažkami a medziprodukty, ktoré môžu byť ľahko čistené.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob prípravy prostaglandínových derivátov všeobecných vzorcov I-A a I-B



kde

B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

(i) C_1 až C_6 alkylu, (ii) C_7 až C_{16} aralkylu, kde aryllová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu a CF_3 ; a (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C_6 až C_{10} aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu alebo CF_3 ; a

R'' znamená C_1 až C_{20} alkyl (východne C_1 až C_6 alkylová skupina, napríklad metyl, etyl, propyl a izopropyl), C_3 až C_8 cykloalkyl (napríklad cyklohexyl, cyklopropyl, cyklobutyl) alebo C_6 až C_{10} aryl (východne fenyl). Východnou R'' skupinou je izopropyl.

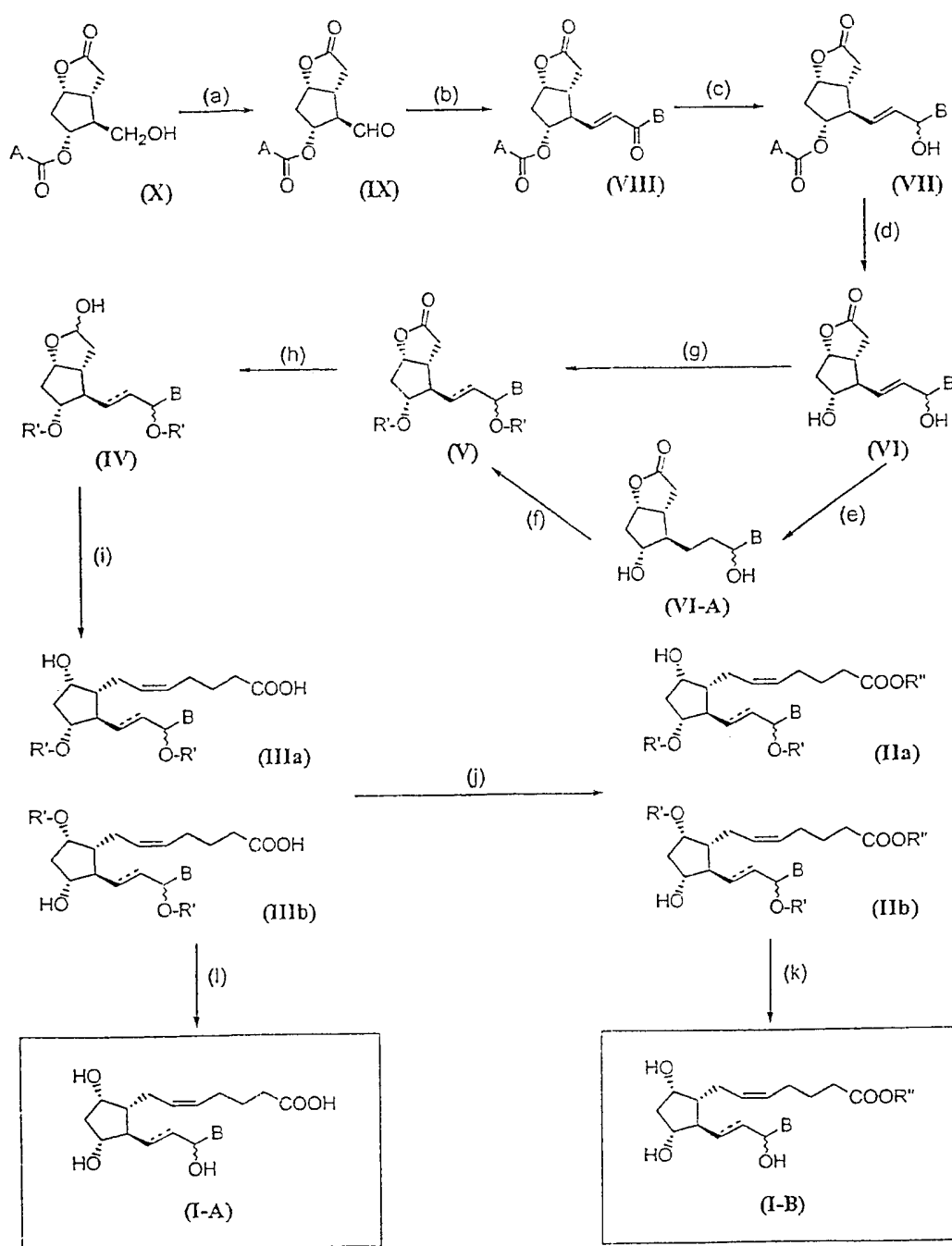
Odborník v tejto oblasti rozpozná, že tento vynález môže byť aplikovaný na syntézu zlúčenín všeobecných vzorcov I-A a I-B, kde R'' je iný než alkylová, cykloalkylová alebo aryllová skupina. Skupina R'' v skutočnosti môže znamenať akékoľvek skupiny, ktoré môžu byť zavedené pomocou reakcie kyselinového medziproduktu zlúčeniny vzorca I-A alebo I-B so zlúčeninou $R''-X$ (X = halogén a východne jód) v prítomnosti zásady, ako napríklad DBU. Príklady iných vhodných R'' skupín zahŕňujú, ale nie sú na ne obmedzené, nenasýtený C_1 až C_{20} alkyl, nenasýtený C_3 až C_5 cykloalkyl, kde nasýtená alebo nenasýtená alkylová alebo cykloalkylová skupina, alebo aryllová skupina môže byť substituovaná jedným alebo viacerými (typicky 1 až 3) substituentami, ako je napríklad CF_3 , C_1 až C_6 alkoxyl,

CN. Iné príklady vhodných R" skupín zahŕňujú C₆ až C₁₀ heterocykloalkyl (napríklad piperidiny), C₆ až C₁₀ heteroaryl (ako napríklad pyridyl) a substituovaný C₆ až C₁₀ aryl (vrátane substituentov ako sú napríklad CF₃, C₁ až C₆ alkoxy, CN).

Uskutočnenia spôsobu podľa tohto vynálezu sú uvedené v Schémach 1 až 4.

Schéma 1

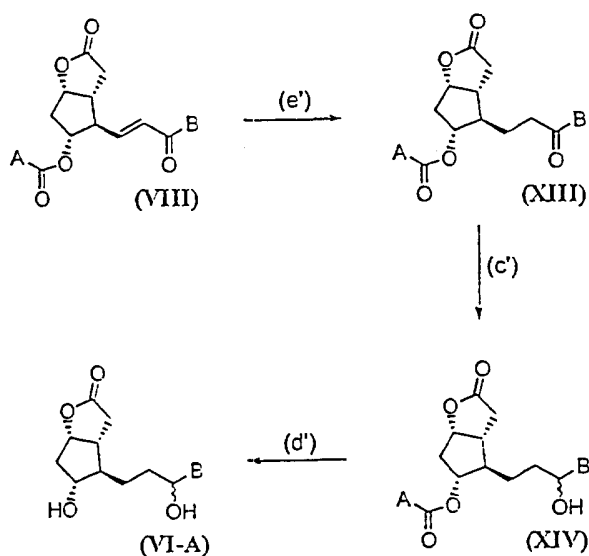
Schéma 1 ilustruje jednu cestu syntézy zlúčenín všeobecných vzorcov I-A a I-B, vychádzajúc z chránenej Coreyovej laktónovej zlúčeniny vzorca X:



(a) oxidácia; (b) modifikovaná Horner-Wadsworth-Emmonsová reakcia; (c) redukcia; (d) odstránenie ochranných skupín; (e) hydrogenácia; (f) silylácia; (g) silylácia; (h) redukcia; (i) Wittigová reakcia; (j) alkylácia; (k) odstránenie ochranných skupín; (l) deprotekcia

V alternatívnom spôsobe podľa vynálezu môže byť medziprodukt vzorca VI-A v Schéme 1 vyrobený pomocou uskutočnenia krokov (a) a (b), ako je uvedené v Schéme 1, a nahradením krokov (c), (d), a (e) v Schéme 1 krokmi (e'), (c') a (d'), ako je uvedené v nasledujúcej Schéme 2:

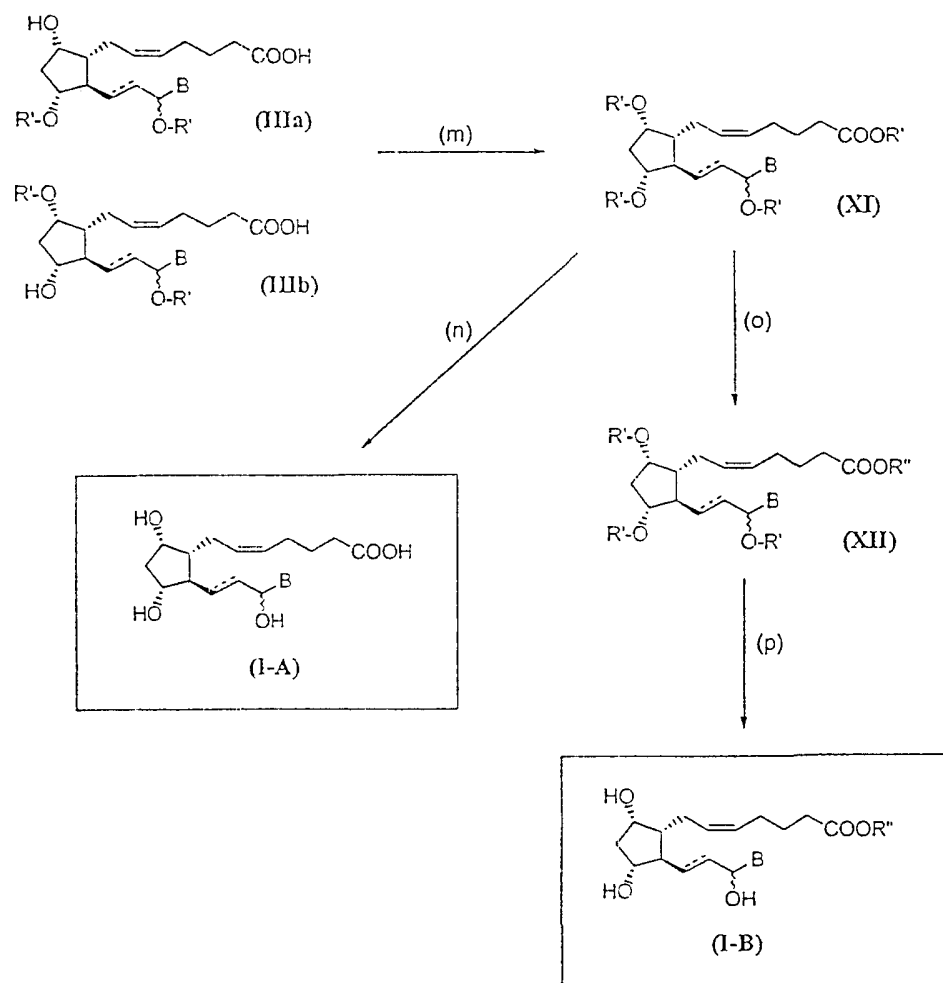
Schéma 2



(e') hydrogenácia; (c') redukcia; (d') odstránenie ochranných skupín

Schéma 3 ilustruje alternatívny spôsob syntézy zlúčenín všeobecných vzorcov I-A a I-B, vychádzajúc z medziproduktov všeobecných vzorcov IIIa a IIIb:

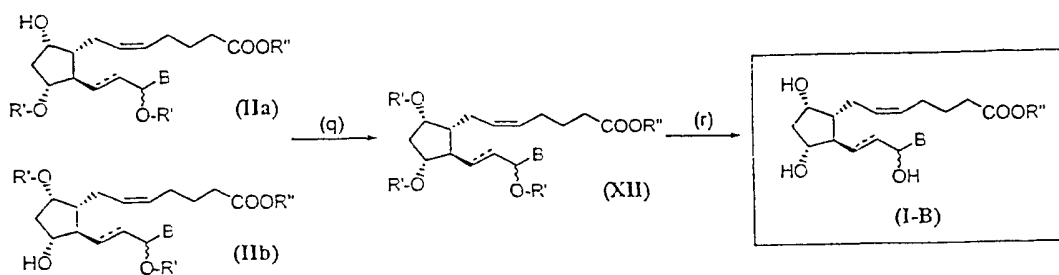
Schéma 3



(m) silylácia; (n) odstránenie ochranných skupín; (o) transesterifikácia; (p) odstránenie ochranných skupín

Schéma 4 ukazuje alternatívny postup syntézy zlúčenín vzorca I-B vychádzajúc z medziproduktov vzorca IIa a IIb:

Schéma 4



(q) silylácia; (r) odstránenie ochranných skupín

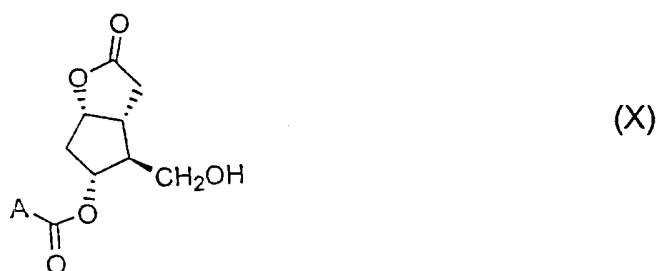
V jednom aspekte tento vynález poskytuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca IX



kde

A znamená C₆ až C₁₀ aryl, ktorý môže byť substituovaný jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z (i) halogénu, (ii) C₁ až C₆ alkylu a (iii) nesubstituovaného C₆ až C₁₀ arylu;

ktorý zahŕňa podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca X



oxidačnej reakcii v prítomnosti katalytického množstva stabilného organického nitroxylového radikálu.

Vyššie uvedená reakcia môže byť uskutočnená pomocou elektrooxidácie v prítomnosti organického nitroxylového radikálu.

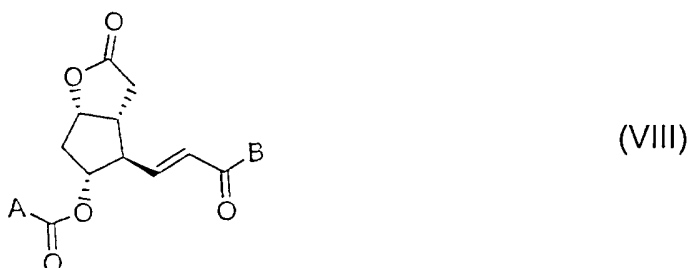
Alternatívne môže byť oxidačná reakcia uskutočnená v prítomnosti nitroxylového radikálu a najmenej jedného molového ekvivalentu spolu-oxidantu vybraného zo skupiny pozostávajúcej zo skupiny: kyselina *m*-chlórperbenzoová, soli kovov s vyšším mocenstvom, bromitan sodný, chlórnan sodný alebo vápenatý, *N*-chlórsukcínimid alebo hypervalentné zlúčeniny jódu, ako napríklad [bis(acetoxy)]jód-benzén. Výhodne je spolu-oxidantom chlórnan sodný.

Stabilný organický radikál výhodne zahŕňa úplne α -substituovaný piperidín-1-oxyradikál, ako napríklad 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxyskupinu, voľný radikál (TEMPO, voľný radikál).

Doterajšie oxidačné postupy pri oxidácii zlúčeniny všeobecného vzorca X, čím sa tvorí zlúčenina všeobecného vzorca IX, zahŕňujú použitie dimetylsulfoxid-dicyklohexylkarbodiimidu. Avšak takýto spôsob vyžaduje izolovanie aldehydu všeobecného vzorca IX. Pretože aldehyd všeobecného vzorca IX nie je zvlášť stabilný v roztoku, obvykle sa pri preskúmaní pozoruje isté množstvo produktu rozkladu.

Výhodne môže byť, pri tomto spôsobe oxidácie zlúčeniny všeobecného vzorca IX použitím stabilného organického radikálu, ako je napríklad TEMPO voľný radikál, roztok aldehydu všeobecného vzorca IX získaný v tomto kroku, použitý v následnom kroku bez izolácie aldehydu, čím sa minimalizuje rozklad.

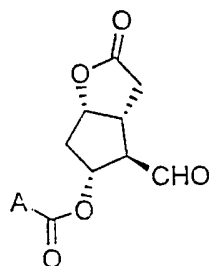
V ďalšom aspekte tohto vynálezu sa poskytuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



kde

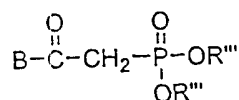
A znamená C_6 až C_{10} aryl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z: (i) halogénu, (ii) C_1 až C_6 alkylu a (iii) nesubstituovaného C_6 až C_{10} arylu;

B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C_1 až C_6 alkylu, (ii) C_7 až C_{16} aralkylu, kde aryllová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu a CF_3 a (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C_6 až C_{10} aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu alebo CF_3 , ktorý zahŕňa podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IX



(IX)

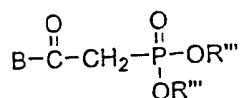
reakcii s fosfonátovou zlúčeninou vzorca



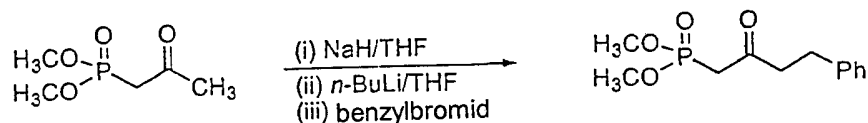
kde A a B sú určené vyššie, a každý R''' je rovnaký alebo rôzny (výhodne rovnaký) a každý znamená C₁ až C₆ alkylovú skupinu (výhodne metyl), pričom tento spôsob sa uskutočňuje v prítomnosti chloridu lítneho a organickej zásady (ako sú napríklad terciárne alkylamíny, napríklad di-*izo*-propyletylamín).

Zlúčeniny všeobecného vzorca IX sú komerčne dostupné alebo môžu byť vyrobené z komerčne dostupných východiskových materiálov. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca IX môže byť pripravená postupom opísaným v US 3,778,450.

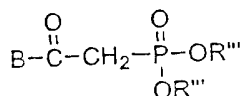
Fosfonátová zlúčenina vzorca



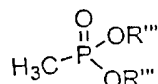
môže byť vyrobená pomocou spôsobov známych v tomto odbore [pozri napríklad, B. Resul a spol., J. Med. Chem. (1993), 36, 243 - 248]. Napríklad dimetyl-(2-oxo-4-fenylbutyl)fosfonát môže byť vyrobený z dimetyl-(2-oxo-propyl)fosfonátu pomocou nasledujúcej reakcie:



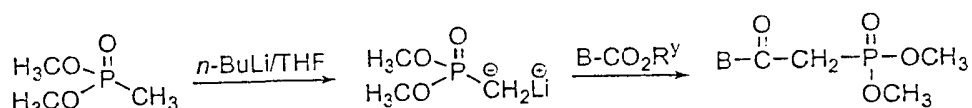
Výhodný spôsob výroby fosfonátovej zlúčeniny vzorca



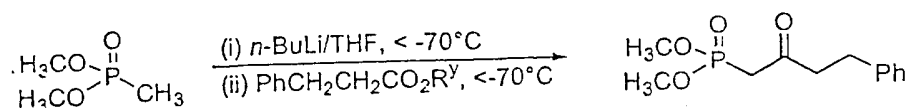
zahrnuje reakciu dialkylmetylfosfonátu vzorca



so silnou zásadou (napríklad *n*-BuLi), čím sa generuje anión, po čom nasleduje reakcia aniónu so zlúčeninou všeobecného vzorca $\text{B}-\text{CO}_2\text{R}^y$, kde R^y môže znamenať akúkoľvek skupinu, ktorá môže vytvárať odchádzajúcu skupinu $-\text{OR}^y$. Typické R^y skupiny zahŕňujú C_1 až C_6 alkyl, ako napríklad metyl alebo etyl (metyl je výhodný). Takáto reakcia dimetylmetylfosfonátu (dimetylestere kyseliny metylfosfónovej) so silnou zásadou, ako je napríklad *n*-butyllítium, pri ktorej sa generuje zodpovedajúci anión, nasledovaná reakciou aniónu so zlúčeninou všeobecného vzorca $\text{B}-\text{CO}_2\text{R}^y$ je uvedená nižšie



Dimetyl (2-oxo-4-fenylbutyl)fosfonát môže byť vyrobený s dobrým výťažkom nasledujúcou reakciou



Produkt z tejto reakcie sa môže typicky čistiť pomocou destilácie. Výhodne je táto reakcia obvykle bez vedľajších reakcií v porovnaní s doterajším spôsobom za použitia dimetyl-(2-oxopropyl)fosfonátu.

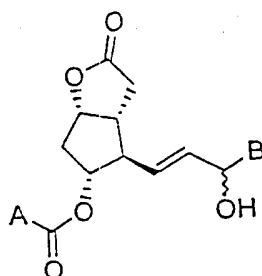
Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca VIII opísaný vyššie je modifikovaná Horner-Wadsworth-Emmonsová reakcia uskutočnená za miernejších podmienok, pri ktorej je obvyklá zásada použitá na generovanie aniónu fosfonátu, ako je hydrid sodný v THF alebo uhličitan draselný v toluéne, nahradená zásadou vybranou zo skupiny pozostávajúcej zo zlúčenín: terciárne alkylamíny, ako napríklad trietylamin a diizopropyletylamin a DBU [1,8-diazabicyklo(5.4.0)undec-7-én]. Oproti doterajším spôsobom, ktoré môžu viesť k slabým až stredným výťažkom produktu všeobecného vzorca VIII, použitie miernejších reakčných činidiel, t.j. kationov lítia z chloridu lítneho, v spojení s týmito terciárnymi alkylamínmi vedie výhodne k čistejšej reakcii s vysokým výťažkom produktu.

Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje pri teplotách v rozsahu -20 °C až 40 °C a výhodne -10 °C až 30 °C. Vhodné rozpúšťadlá pre túto reakciu zahŕňujú rozpúšťadlá vybrané zo skupiny pozostávajúcej zo zlúčenín: benzén, toluén, acetonitril, dichlórmétán, dietyléter a ich zmesi.

V zlúčenine všeobecného vzorca VIII skupina A výhodne znamená nesubstituovanú C₆ až C₁₀ aryllovú skupinu (napríklad fenyl).

Ďalšie výhodné substituenty skupiny A zahŕňujú substituenty vybrané z C₆ až C₁₀ aryllových skupín, ktoré sú substituované jedným substituentom vybraným z halogénu alebo fenylu. Ďalšie výhodné substituenty skupiny A zahŕňujú nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl, kde substituent je vybraný z halogénu alebo fenylu. Vo výhodnom spôsobe skupina A znamená fenyl.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa poskytuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca VII

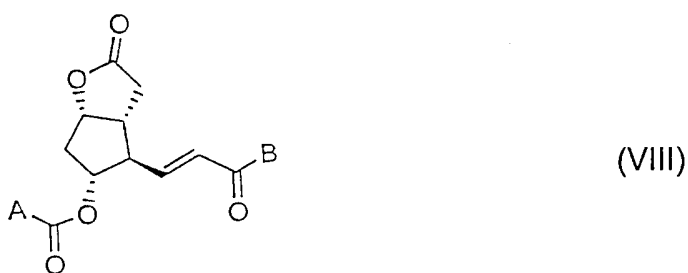


(VII)

kde

A znamená nesubstituovaný C₆ až C₁₀ aryl;

B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C_1 až C_6 alkylu, (ii) C_7 až C_{16} aralkylu, kde táto aryllová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu a CF_3 a (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C_6 až C_{10} aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu alebo CF_3 ; ktorý zahŕňa redukcie oxoskupiny na bočnom reťazci zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



Vhodné redukčné činidlá na redukciu oxoskupiny bočného reťazca zahŕňujú komplex borán-dimetylsulfid, tri-*sek*-butylbórhydrid lítny, $\{LiB[CH(CH_3)CH(C_2H_5)_3]H\}$ (L-Selectride^{RTM}) a bórhydrid sodný. Ak sa konečný produkt požaduje ako racemát (ako napríklad fluprostenol), môže byť použité nestereoselektívne redukčné činidlo (napríklad $LiAlH_4$, $NaBH_4$ a iné hydridy kovov).

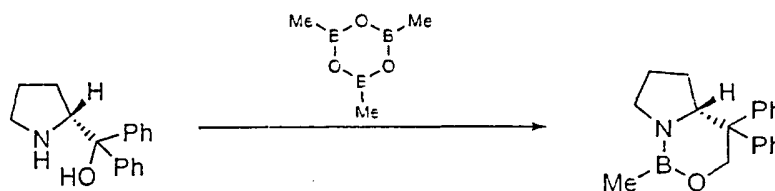
Ak sa konečný produkt požaduje ako samostatný izomér (napríklad ako u latanoprostu), redukčné činidlo vhodne zahŕňa komplex borán-dimetylsulfid v prítomnosti chirálneho oxazaborolidínového katalyzátora ("Coreyov katalyzátor") pre väčšiu selektivitu na tvorbu väčšieho množstva požadovaného izoméru. Hoci táto reakcia silne podporuje tvorbu požadovaného izoméru, neželaný izomér, ktorý sa môže tvoriť, môže byť oddelený pomocou chromatografických techník, ako je napríklad rýchla kolónová chromatografia.

Výhodným činidlom na redukčnú reakciu je teda komplex borán-dimetylsulfid v prítomnosti chirálneho oxazaborolidínového katalyzátora (Coreyov katalyzátor). V tomto uskutočnení vynálezu skupina A v zlúčenine všeobecného vzorca VII, okrem toho, že je to nesubstituovaný C_6 až C_{10} aryl, môže tiež znamenať

C₆ až C₁₀ aryl substituovaný jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z: (i) halogénu, t.j. fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, (ii) C₁ až C₆ alkylu a (iii) C₆ až C₁₀ arylu, ako je napríklad fenyl.

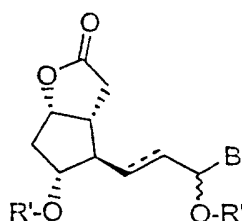
Použitie komplexu borán-dimetylsulfid v spojení s Coreyovým katalyzátorom je zvlášť výhodné, pretože reakcia prebieha s vynikajúcou selektivitou. Skutočne sa pozoruje význačné zlepšenie stereoselektivity v porovnaní s reakciou za použitia L-Selectride^{RTM}. Ďalšou výhodou je, že redukčná reakcia použitím komplexu borán-dimetylsulfid môže byť uskutočnená pri vyššej teplote (typicky -15 °C až -18 °C) v porovnaní s L-Selectride^{RTM}, kde sa vyžaduje reakčná teplota menej než -70 °C.

Coreyov katalyzátor zahrnuje chirálnu oxazaborolidínovú zlúčeninu [pozri J. Am. Chem. Soc., 109, 5551, (1987) a J. Am. Chem. Soc. 109, 7925, (1987) a odkazy citované v Lancaster Catalogue 2000 až 2001, strana 819], ako sú napríklad (*R*)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1*H*,3*H*-pyrol[1,2*c*][1,3,2]-oxazaborol, môže byť pripravený pomocou reakcie príslušného chirálneho prolinolu [ako napríklad komerčne dostupného (*R*)-(+)- α,α -difenylprolinolu] s trialkyl-bóroxínom, napríklad:



Reakcia sa uskutočňuje v inertných podmienkach v rozpúšťadle, ako je napríklad toluén, dietyléter alebo tetrahydrofurán. Oxazaborolidínový katalyzátor sa používa v kroku redukcie ako roztok.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa poskytuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca V

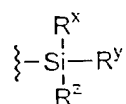


(V)

kde

prerušovaná čiara tvorí voliteľnú dvojité väzbu;

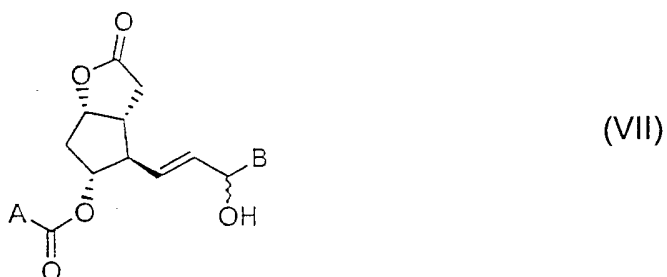
B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C₁ až C₆ alkylu, (ii) C₇ až C₁₆ aralkylu, kde aryllová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu a CF₃, a (iii) -(CH₂)_nOR^a, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C₆ až C₁₀ aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu alebo CF₃; a R' znamená substituent vzorca



kde R^x, R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C₁ až C₆ alkyl, C₆ až C₁₀ aryl alebo C₇ až C₁₆ aralkyl;

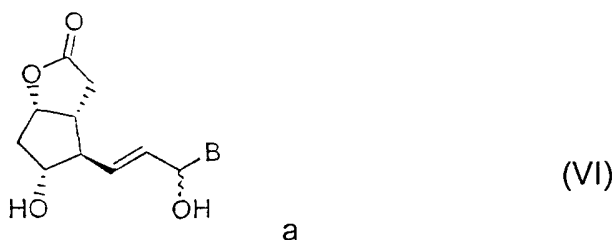
ktorý zahŕňa nasledujúce kroky:

(a) odstránenie ochrannej skupiny hydroxylovej skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca VII



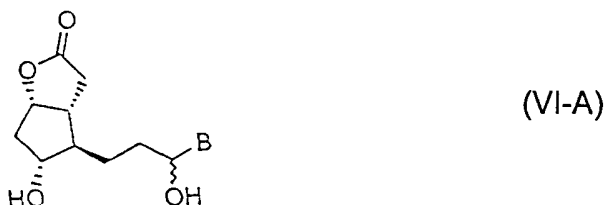
kde A znamená C₆ až C₁₀ aryl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z (i) halogénu, (ii) C₁ až C₆ alkylu a (iii) nesubstituovaného C₆ až C₁₀ arylu;

čím sa vytvorí zodpovedajúca hydroxy-substituovaná zlúčenina všeobecného vzorca VI

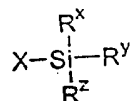


a

(b) voliteľne, keď prerušovaná čiara zlúčeniny všeobecného vzorca V znamená jednoduchú väzbu, dvojitá väzba zlúčeniny všeobecného vzorca VI sa hydrogenuje, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca VI-A



(c) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca VI alebo VI-A reakcii so silylačným činidlom všeobecného vzorca



kde R^x , R^y a R^z sú určené vyššie a X znamená F, Cl, Br alebo I.

Krok odstránenia ochrannej skupiny (a), kde sa ochranná skupina A na hydroxylovej skupine cyklopentánového kruhu odstraňuje, je výhodne uskutočnený v prítomnosti zásady. Výhodné zásady určené na použitie v reakcii deprotektie zahŕňujú zásady vybrané zo skupiny pozostávajúcej z K_2CO_3 , Na_2CO_3 a Li_2CO_3 , pričom K_2CO_3 je zvlášť výhodný.

Vhodné rozpúšťadlá pre reakciu odstránenia ochranných skupín zahŕňujú alkoholy, ako napríklad metanol, etanol a izopropanol.

Izolácia produktu z kroku odstránenia ochranných skupín (a) môže byť uskutočnená pomocou štandardných chromatografických postupov. Zistilo sa však, že produkt bez ochranných skupín môže výhodne byť izolovaný pomocou extrakcie hexánovými frakciami, čím sa zabráni použitiu časovo náročných a drahých chromatografických postupov.

Výroba prostaglandínových derivátov, ktoré majú jeden nasýtený bočný reťazec, ako sú napríklad latanoprost opísaný vyššie, je vhodná v tomto stupni, t.j. po kroku odstránenia ochranných skupín (a), čím sa hydrogenuje dvojitá väzba na bočnom reťazci, čím sa vytvorí medziprodukt všeobecného vzorca VI-A.

Hydrogenačný krok môže byť uskutočnený použitím akéhokoľvek vhodného

hydrogenačného katalyzátora, ako sú napríklad paládium, platina alebo ródium, ktorý môže byť nanesený na inertnom nosiči, ako napríklad uhlíku. Príklad vhodného hydrogenačného katalyzátora je 5%-né paládium na uhlíku.

Vo výhodnom postupe sa hydrogenačná reakcia uskutočňuje v prítomnosti dusitanu sodného, výhodne vo vodnom roztoku. Tento postup zabráni tvorbe eliminačných produktov a tak vedie k zlepšeným výťažkom (typicky väčším než 95 %) zlúčeniny všeobecného vzorca VI-A. Vhodné rozpúšťadlá pre hydrogenačnú reakciu zahŕňujú alkoholy, ako napríklad metanol a etanol. Po dokončení hydrogenačnej reakcie sa zmes výhodne premiešava so zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, čím sa odstráni dusitan (konverziou na kyselinu dusitú, ktorá sa rozkladá pri laboratórnej teplote). Tento postup zabezpečuje, že sa dusitan neprenáša do následných postupov syntézy.

Bez prania viazať sa teóriou, úlohou dusitanu sodného v hydrogenačnej reakcii je zabrániť tvorbe eliminačných produktov, teda eliminácii molekuly vody z bočného reťazca východiskového materiálu a v dôsledku toho tvorbe úplne nasýteného deoxygenovaného analógu požadovaného produktu.

Aby sa vytvorila zlúčenina všeobecného vzorca V, zlúčenina vyrobená v kroku (a), ktorá má všeobecný vzorec VI alebo zlúčenina vyrobená v kroku (b), ktorá má všeobecný vzorec VI-A reaguje so silylačným činidlom $(X)Si(R^X)(R^Y)(R^Z)$. Skupiny R^X , R^Y a R^Z môžu byť rovnaké alebo rôzne, každá znamená C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo C_6 až C_{10} arylovú skupinu. Výhodne každá zo skupín R^X , R^Y a R^Z je nezávisle vybraná z metylu, etylu, butylu, izopropylu. Zvlášť výhodné silylačné činidlá určené na použitie v kroku (c) sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z trimetylsilylchloridu, trietylsilylchloridu a *tert*-butyldimetylsilylchloridu. Trietylsilylchlorid je zvlášť výhodný.

Krok silylácie sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti zásady, napríklad organickej zásady, ako napríklad imidazol alebo trialkylamíny, ako napríklad trietylamín.

Vhodné rozpúšťadlá určené na použitie v silylačnej reakcii zahŕňujú polárne aprotické rozpúšťadlá, ako sú napríklad tetrahydrofurán alebo dimetylsulfoxid, alebo chlórované rozpúšťadlá, ako je napríklad dichlórmetán. Výhodne sa však reakcia uskutočňuje v rozpúšťadle zahrňujúcom dimetylformamid.

Použitie silylovej ochrannej skupiny v zhode s týmto vynálezom je výhodné, pretože to všeobecne vedie k čistejším reakciám s vyššími výťažkami v porovnaní s reakciami, kde hydroxylová skupina nie je chránená.

Použitie silylovej ochrannej skupiny v tomto spôsobe je zvlášť výhodné v porovnaní s doterajším spôsobom, ktorý používa napríklad benzoyl- a *para*-fenylbenzoyl- (PPB)-ochranné skupiny, pretože silylové skupiny sú stabilné k následnej redukčnej reakcii napríklad s DIBAL-H (di-*izo*-butylalumínium).

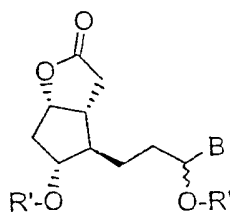
Prítomnosť benzoyl- a PPB-ochrannej skupiny bráni použitiu mnohých redukčných činidiel, vrátane DIBAL-H, v následnej redukcii laktónového kruhu, čím sa tvorí laktol, pretože takáto reakcia môže viesť k redukcii oxoskupín ochranných skupín. Teda v doterajších postupoch, kde sa používa ako redukčné činidlo DIBAL a kde východiskový materiál zahŕňa benzoyl- alebo PPB-ochranné skupiny, východiskové materiály musia byť deprotektované pred krokom redukcie. Avšak, prítomnosť nechránenej hydroxylovej skupiny v DIBAL-H kroku redukcie je nežiadúca, pretože každá voľná hydroxylová skupina alebo východiskový materiál koordinuje DIBAL-H. V dôsledku toho sa stáva potrebným použitie dodatočných ekvivalentov DIBAL-H.

Druhou výhodou použitia silylovej ochrannej skupiny v následnej Wittigovej reakcii [krok (i) v Schéme 1] je to, že sa uprednostňuje tvorba požadovaného *cis* izoméru. Silylové ochranné skupiny majú ďalšiu výhodu v tom, že všeobecne zvyšujú lipofilný charakter molekúl, čím sú ich deriváty ľahko rozpustné v organických rozpúšťadlách. Teda vo Wittigovej reakcii je uľahčené odstránenie fosfínoxidového vedľajšieho produktu, pretože silyl-chránený produkt Wittigovej reakcie [IIIa/IIIb] je rozpustný v hexáne, zatiaľ čo trifenylfosfínoxid je nerozpustný, čo umožňuje separáciu pomocou filtrácie. Následné čistenie produktu môže byť uskutočnené pomocou silikagélovej filtrácie, skôr než úplným chromatografickým čistením.

Ďalšou výhodou použitia silylových ochranných skupín je to, že tieto ochranné skupiny môžu byť odstránené za miernych podmienok, ako je diskutované nižšie.

Alternatívne môže byť medziproduktová zlúčenina všeobecného vzorca V, kde plná a prerušovaná čiara predstavuje jednoduchú väzbu (t.j. zlúčeniny

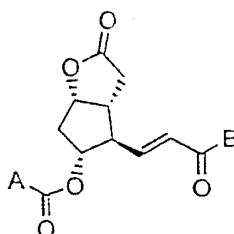
všeobecného vzorca V-A



(V-A)

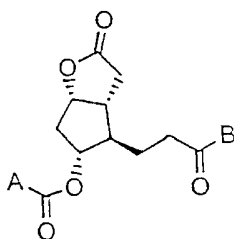
vyrobená zo zlúčenín všeobecného vzorca VIII postupom, ktorý zahŕňa nasledujúce kroky:

(a) hydrogenáciu dvojitej väzby zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



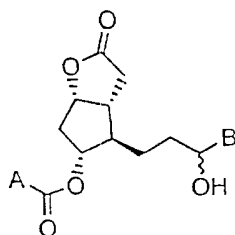
(VIII)

čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XIII



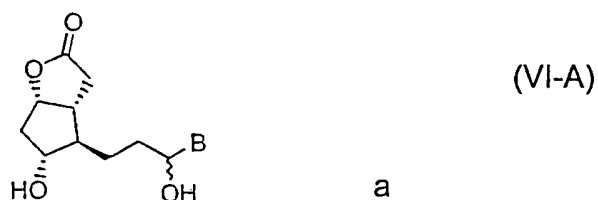
(XIII)

(b) redukciu oxoskupiny bočného reťazca zlúčeniny všeobecného vzorca XIII, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XIV

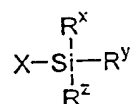


(XIV)

(c) odstránenie ochrannej skupiny hydroxylovej skupiny v zlúčenine všeobecného vzorca XIV, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca VI-A



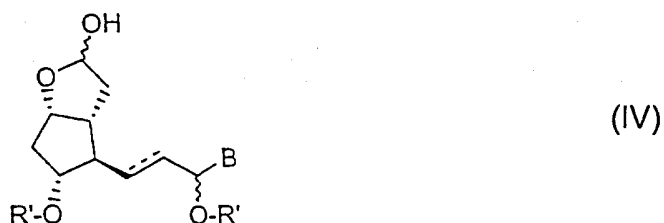
(d) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca VI-A reakcii so silylačným činidlom všeobecného vzorca



kde R^x , R^y a R^z sú určené vyššie a X znamená F, Cl, Br alebo I.

Kroky (a) až (c) tohto spôsobu sú označené ako kroky (e'), (c') a (d') v Schéme 2. Krok (d) zodpovedá kroku (f) v Schéme 1, ktorého produktom je zlúčenina všeobecného vzorca V, kde prerušovaná a plná čiara znamená jednoduchú väzbu. Kroky hydrogenácie, redukcie, odstránenia ochranných skupín a silylácie v tomto alternatívnom postupe sa uskutočňujú ako v bezprostredne predchádzajúcom spôsobe, za vytvorenia zlúčeniny všeobecného vzorca V.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa poskytuje spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca IV

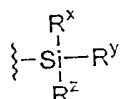


kde

prerušovaná čiara tvorí voliteľnú dvojitzú väzbu;

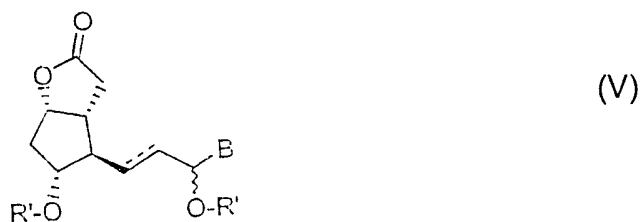
B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C_1 až C_6 alkylu, (ii) C_7 až C_{16} aralkylu, kde arylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo

substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu a CF₃ a (iii) -(CH₂)_nOR^a, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C₆ až C₁₀ arylóvú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu alebo CF₃; a R' znamená substituent všeobecného vzorca



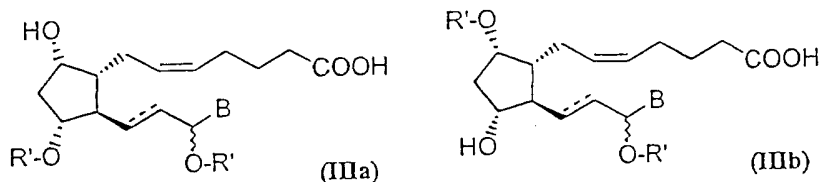
kde R^x, R^y and R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C₁ až C₆ alkyl, C₆ až C₁₀ aryl alebo C₇ až C₁₆ aralkyl;

ktorý zahŕňa redukcie laktónovej oxoskupiny zlúčeniny všeobecného vzorca V



Vhodné redukčné činidlo pre tento postup je di-*izo*-butylalumíniumhydrid (DIBAL-H) a reakcia sa môže uskutočniť napríklad v tetrahydrofuráne.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa poskytuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb, alebo ich zmesi

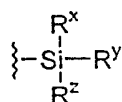


kde

prerušovaná čiara tvorí voliteľnú dvojitú väzbu;

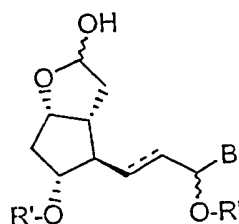
B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C₁ až C₆ alkylu, (ii) C₇ až C₁₆ aralkylu, kde arylóvú skupinu môže byť nesubstituovaná alebo

substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu a CF₃ a (iii) -(CH₂)_nOR^a, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C₆ až C₁₀ aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu alebo CF₃; a R' znamená substituent všeobecného vzorca



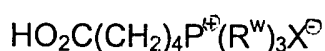
kde R^x, R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C₁ až C₆ alkyl, C₆ až C₁₀ aryl alebo C₇ až C₁₆ aralkyl;

ktorý zahŕňa podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IV



(IV)

Wittigovej reakcii s ylidom, pričom tento ylid je vytvorený reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca



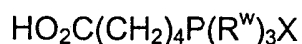
so silnou zásadou, kde

R^w znamená C₁ až C₆ alkyl alebo C₆ až C₁₀ aryl; a

X znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

Výhodne skupina R^w znamená fenyl. Skupina X výhodne znamená bróm.

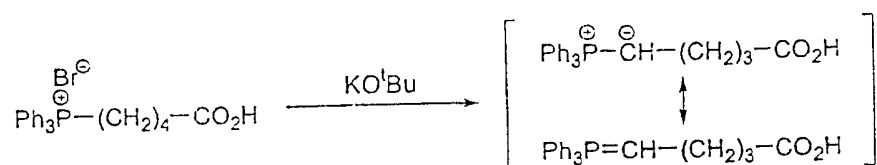
Reakčné činidlá všeobecného vzorca



sú komerčne dostupné, alebo môžu byť pripravené reakciou fosfinu, P(R^w)₃, s HO₂C(CH₂)₄-X' (kde X' znamená halogenid, napríklad F, Cl, Br alebo I). Vhodné zásady pre tvorbu ylidu zahŕňujú zásady vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

butyllítia, amidu sodného, hydridu sodného, alkoxidov alkalických kovov, vrátane metoxidu sodného, etoxidu sodného, etoxidu draselného a *tert*-butoxidu draselného. *Terc*-butoxid draselný je zvlášť výhodnou zásadou. Vhodné rozpúšťadlo pre túto reakciu je tetrahydrofurán.

Vo výhodnom uskutočnení, tento ylid môže teda byť vytvorený reakciou (4-karboxybutyl)-trifenylfosfóniumbromidu s *tert*-butoxidom draselným:

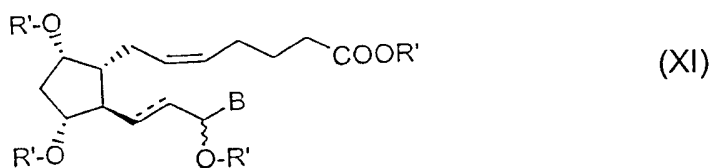


Tento ylid môže byť generovaný použitím 3 ekvivalentov halogenidu fosfónia a 6 ekvivalentov zásady, t.j. pomer halogenidu fosfónia a zásady je 1:2, ale je výhodne generovaný použitím 2,15 ekvivalentov halogenidu fosfónia a 4 ekvivalentov zásady.

Počas Wittigovej reakcie silylové ochranné skupiny hydroxylového substituenta na cyklopentylovom kruhu môžu migrovať na hydroxylovú skupinu tvorenú otvorením laktolového kruhu, čo vedie k zmesi 9- a 11-silylovaných izomérov všeobecných vzorcov IIIa a IIIb.

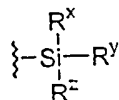
Hoci zmes zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa a IIIb môže byť rozdelená napríklad pomocou chromatografických postupov, separácia nie je potrebná v tomto štádiu, pretože ochranné skupiny sa odstraňujú v následných reakčných krokoch. V spôsobe podľa tohto vynálezu je teda výhodné, že takáto zmes 9- a 11-silylovaných izomérov všeobecných vzorcov IIIa a IIIb sa používa v nasledujúcom reakčnom kroku bez rozdelenia.

V ďalšom aspekte tohto vynálezu sa poskytuje spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca XI



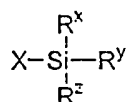
kde

skupiny R' sú rovnaké a každá znamená substituent všeobecného vzorca



kde R^x, R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C₁ až C₆ alkyl, C₆ až C₁₀ aryl alebo C₇ až C₁₆ aralkyl;

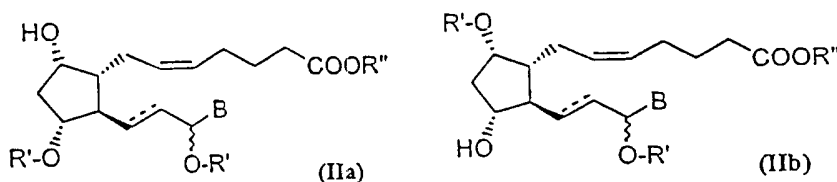
ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb alebo ich zmesi so silylačným činidlom všeobecného vzorca



kde R^x, R^y a R^z sú určené vyššie a X znamená F, Cl, Br alebo I.

Tento postup sa výhodne uskutočňuje, keď zmes zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa a IIIb sú tvorené ako produkty Wittigovej reakcie. Reakcia takejto zmesi najmenej s jedným molovým ekvivalentom silylačného činidla, výhodne rovnakého silylačného činidla, ako sa používa na ochranu hydroxylových skupín zlúčenín všeobecného vzorca V, čo umožňuje, že zmes zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa a IIIb sa „amalgamuje“ na jediný produkt všeobecného vzorca XI pre následné reakčné kroky. Výhodne sa v tomto kroku používa najmenej jeden molový ekvivalent silylačného činidla k východiskovému materiálu. Typicky sa používajú 1,1 až 2 molové ekvivalenty. Tvorba jediného produktu dovoľuje lepšie riadenie následných reakčných krokov a čistenia.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa poskytuje spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca IIa alebo IIb alebo ich zmesi

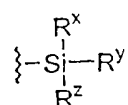


kde

prerušovaná čiara znamená voliteľnú dvojtitú väzbu;

B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C₁ až C₆ alkylu, (ii) C₇ až C₁₆ aralkyl, kde arylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu a CF₃ a (iii) -(CH₂)_nOR^a, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C₆ až C₁₀ arylóvú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu alebo CF₃;

R' znamená substituent všeobecného vzorca



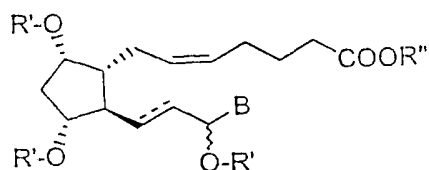
kde R^x, R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C₁ až C₆ alkyl, C₆ až C₁₀ aryl alebo C₇ až C₁₆ aralkyl; a

R'' znamená C₁ až C₆ alkyl alebo C₃ až C₈ cykloalkyl;

ktorý zahŕňa podrobenie zlúčeniny všeobecných vzorcov IIIa alebo IIIb alebo ich zmesi, reakcii s alkylhalogenidom vzorca R''-Hal, kde R'' znamená C₁ až C₆ alkylovú skupinu (ako napríklad izopropyl) alebo C₃ až C₈ cykloalkylovú skupinu, a „Hal“ znamená chlór, bróm alebo jód (výhodne jód), v prítomnosti DBU.

Ako je naznačené vyššie, keď Wittigová reakcia vedie k migrácii silylovej ochrannej skupiny, čím sa tvorí zmes 9- a 11-silylovaných izomérov všeobecných vzorcov IIIa a IIIb, zmes môže byť alkylovaná spôsobom naznačeným vyššie, čím sa vytvorí zmes 9- a 11-silylovaných esterov všeobecných vzorcov IIa a IIb. Namiesto uskutočnenia silylácie zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa a IIIb je tiež možné uskutočniť silyláciu po alkylačnom kroku, t.j. na zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb.

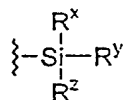
Preto sa podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu poskytuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca XII



(XII)

kde

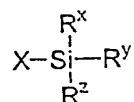
R' znamená substituent všeobecného vzorca



kde R^x, R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C₁ až C₆ alkyl, C₆ až C₁₀ aryl alebo C₇ až C₁₆ aralkyl; a

R'' znamená C₁ až C₆ alkyl alebo C₃ až C₈ cykloalkyl,

ktorý zahŕňa podrobenie zlúčeniny všeobecných vzorcov IIa alebo IIb alebo ich zmesi, reakcii najmenej s jedným molovým ekvivalentom silylačného činidla všeobecného vzorca



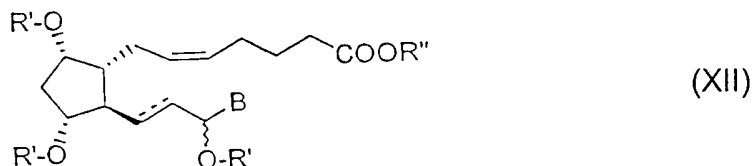
kde R^x, R^y a R^z sú určené vyššie a X znamená F, Cl, Br alebo I.

Ako je uvedené vyššie pre silyláciu zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa a IIIb, tento proces sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti najmenej jedného molového ekvivalentu silylačného činidla a ešte výhodnejšie sa používajú 1,1 až 2 molové ekvivalenty silylačného činidla. Znova tento krok vedie k "amalgamácii" zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIa a IIb, čím sa vytvorí jediný produkt [t.j. zlúčeniny všeobecného vzorca XII], čo uľahčuje riadenie následných reakčných krokov a čistenie následných medziproduktov.

Zistilo sa, že v krokoch kde zmesi zlúčeniny všeobecných vzorcov IIa a IIb alebo zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa a IIIb reagujú so silylačnými činidlami, čím sa tvoria samostatné produkty všeobecného vzorca XII a všeobecného vzorca XI (t.j. prekursor cieľovej zlúčeniny všeobecného vzorca I-A a I-B), je čistenie uľahčené. Zistilo sa, že zlúčeniny všeobecných vzorcov XII a XI môžu byť výhodne čistené jednoducho pomocou filtrácie cez silikagél, čím sa predíde potrebe vykonať úplnú chromatografickú separáciu, ktorá je zvlášť nežiadúca v neskorších štádiách postupu syntézy. Jedným dôvodom pre toto je to, že prítomnosť troch silylových skupín v zlúčenine všeobecného vzorca XII a XI vedie k vysoko lipofilným molekulám, ktoré sú vysoko rozpustné v heptáne a teda

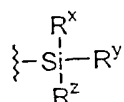
môžu byť ľahko oddelené od polárnejších nečistôt.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa poskytuje spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca XII



kde

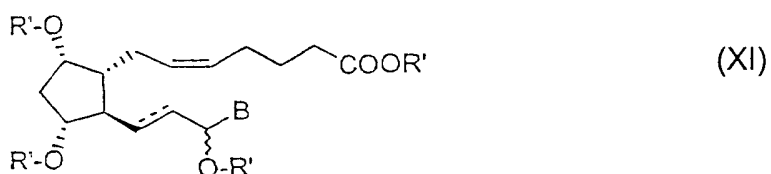
R' sú rovnaké a každý znamená substituent všeobecného vzorca



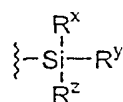
kde R^x , R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C_1 až C_6 alkyl, C_6 až C_{10} aryl alebo C_7 až C_{16} aralkyl; a

R'' znamená C_1 až C_6 alkyl alebo C_3 až C_8 cykloalkyl;

ktorý zahŕňa podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca XI



kde skupiny R' sú výhodne rovnaké a každá znamená substituent všeobecného vzorca

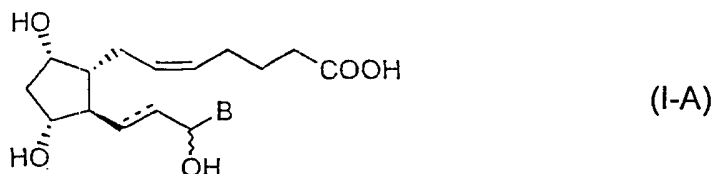


kde R^x , R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C_1 až C_6 alkyl, C_6 až C_{10} aryl alebo C_7 až C_{16} aralkyl;

reakcii s alkoholom, ktorý má vzorec $R''\text{-OH}$, kde R'' znamená C_1 až C_6 alkylovú skupinu (napríklad izopropanol) alebo C_3 až C_8 cykloalkyl (napríklad cyklohexanol).

Vyššie uvedený postup môže byť uskutočnený voliteľne v prítomnosti slabo kyslého katalyzátora, ako je napríklad pyridínium-*p*-toluénsulfonát. Reakcia sa musí uskutočňovať v neprítomnosti vody, aby sa zabránilo deprotekcii silylovej skupiny.

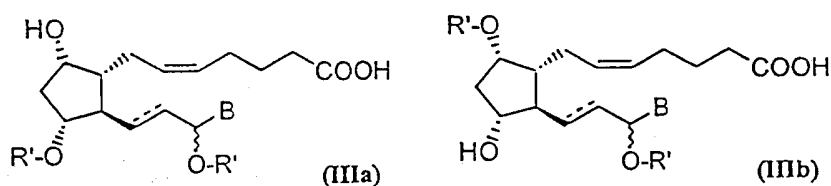
Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa poskytuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I-A



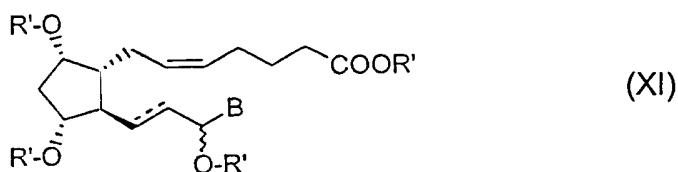
kde

B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C_1 až C_6 alkylu, (ii) C_7 až C_{16} aralkylu, kde aryllová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu a CF_3 a (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C_6 až C_{10} aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu alebo CF_3 ; ktorý zahŕňa odstránenie silylovej ochrannej skupiny, R' , zo zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej zo

(i) zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa, všeobecného vzorca IIIb alebo ich zmesi

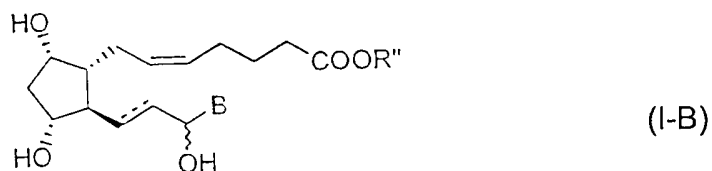


(ii) zlúčeniny všeobecného vzorca XI



kde B a R' sú určené vyššie.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa poskytuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I-B

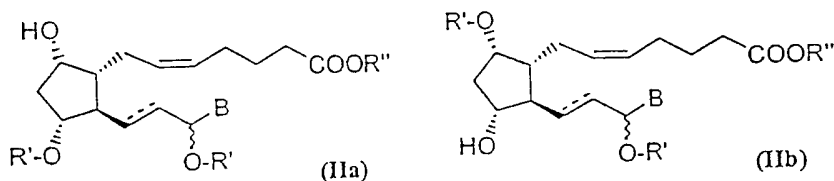


kde

B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C₁ až C₆ alkylu, (ii) C₇ až C₁₆ aralkylu, kde aryllová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu a CF₃ a (iii) -(CH₂)_nOR^a, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C₆ až C₁₀ aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu alebo CF₃; a R'' znamená C₁ až C₆ alkyl alebo C₃ až C₈ cykloalkyl;

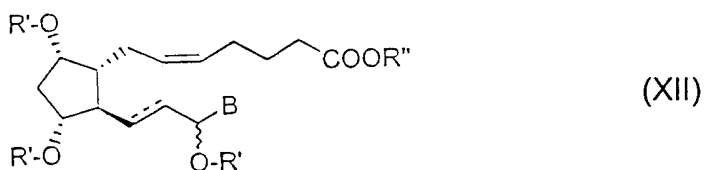
ktorý zahŕňa odstránenie silylovej ochrannej skupiny R' zo zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej zo:

(i) zlúčeniny všeobecného vzorca IIa alebo IIb alebo ich zmesi



a

(ii) zlúčeniny všeobecného vzorca XII



kde B a R" sú určené vyššie.

Odstránenie silylovej ochrannej skupiny R' sa výhodne uskutočňuje za miernych reakčných podmienok. Vhodné reakčné činidlá na odstránenie silylovej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa, IIIb, XI, IIa, IIb a XII zahŕňujú slabé kyseliny, ako napríklad kyselina octová a kyselina citrónová. Zvlášť výhodnou slabou kyselinou je pyridínium-*p*-toluénsulfonát.

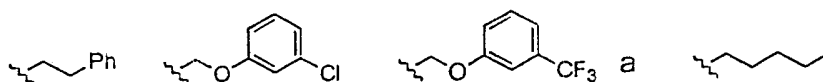
Reakcia môže byť uskutočnená v akomkoľvek vhodnom rozpúšťadle alebo rozpúšťadlových zmesiach. Zvlášť výhodné rozpúšťadlo pre reakciu odstránenia ochranných skupín zahŕňa acetón a vodu.

V zhode s výhodnými uskutočneniami tohto vynálezu zlúčeniny všeobecných vzorcov VII, VI, VI-A, V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, I-A, I-B, XI, XII a XIV sú jednotlivé enantioméry (t.j. vlnková čiara v bočnom reťazci znamená — alebo). Ako je diskutované vyššie, takéto zlúčeniny môžu byť vyrobené použitím stereoselektívneho redukčného činidla [napríklad komplexu borán-dimetylsulfid v prítomnosti chirálneho oxazaborolidínového (Coreyovho) katalyzátora] v kroku (c) Schémy 1, alebo kroku (c') Schémy 2.

V zhode s výhodnými uskutočneniami tohto vynálezu, skupina B v zlúčeninách všeobecného vzorca XII, XI, VIII, VII, VI, VI-A, V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, I-A alebo I-B je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z (i) C₁ až C₆ alkylu, (ii) C₇ až C₁₆ aralkylu, kde aryllová skupina je nesubstituovaná a (iii) -(CH₂)_nOR^a, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C₆ až C₁₀ aryllovú skupinu, ktorá je substituovaná substituentom vybraným z halogénu alebo CF₃.

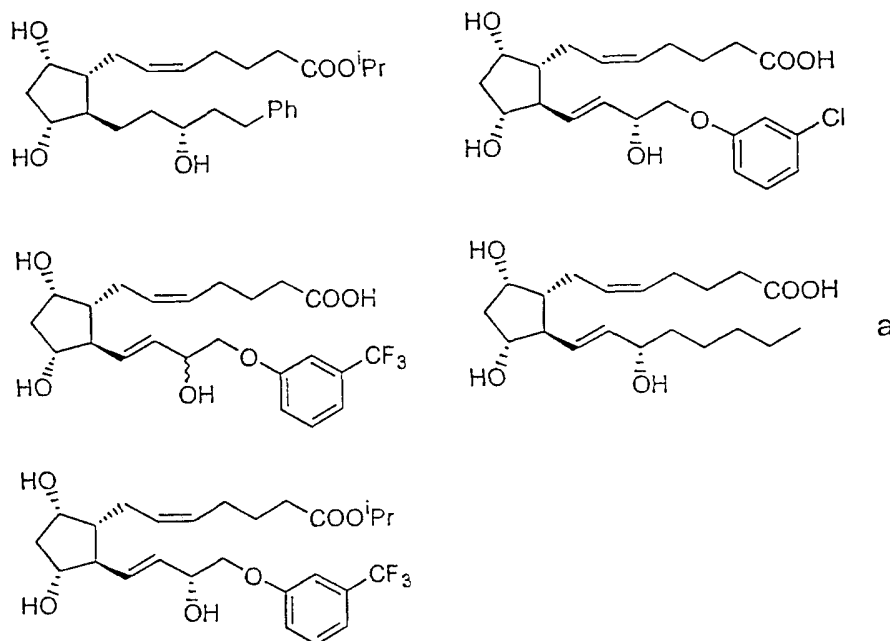
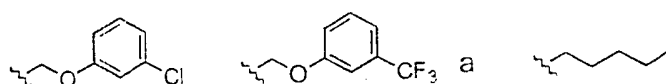
Ešte výhodnejšie sú zlúčeniny všeobecného vzorca XII, XI, VIII, VII, VI, VI-A, V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, I-A alebo I-B, kde B je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z (i) C₁ až C₆ alkylu s priamym reťazcom, (ii) -(CH₂)₂Ph a (iii) -CH₂OR^a, kde R^a znamená fenylovú skupinu substituovanú skupinou chlór alebo CF₃.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca XII, XI, VIII, VII, VI, VI-A, V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, I-A alebo I-B, kde B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:



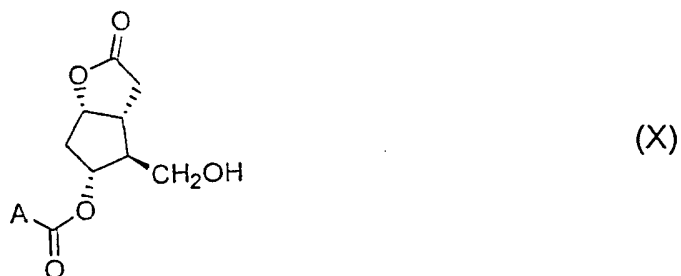
V ešte ďalšom výhodnom uskutočnení, plná a prerušovaná čiara v každom všeobecnom vzorci XII, XI, V, IV, IIIa, IIIb, IIa, (IIb, I-A a I-B tvorí dvojité väzbu.

Pre zlúčeniny vzorcov XII, XI, V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, I-A a I-B, kde prerušovaná čiara znamená dvojitú väzbu, B výhodne znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:



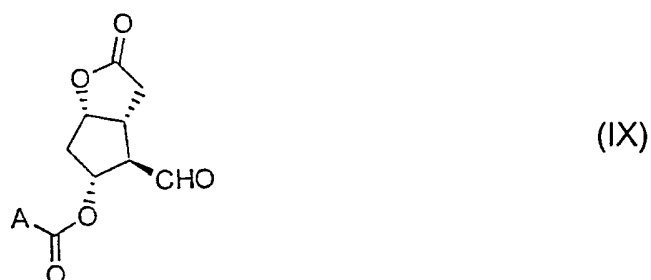
Vo výhodnom uskutočnení tento vynález poskytuje spôsob syntézy latanoprostu, ktorý zahrnuje kroky:

(1) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca X

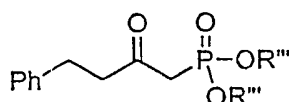


kde A znamená C_6 až C_{10} arylovú skupinu, výhodne fenyl, ktorý môže byť substituovaný jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z (i) halogénu, (ii) C_1 až C_6 alkylu a (iii) nesubstituovaného C_6 až C_{10} arylu,

oxidačnej reakcii s chlórnanom sodným, pričom oxidačná reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti katalytického množstva stabilného organického nitroxylového radikálu (výhodne TEMPO voľný radikál), čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca IX

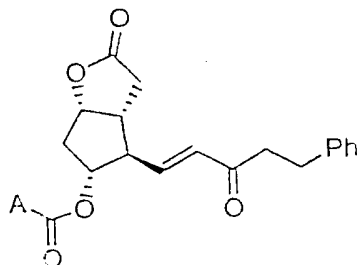


(2) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IX určenej vyššie reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca

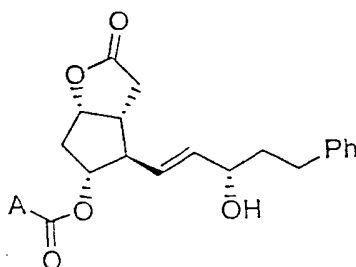


kde každý R''' je rovnaký alebo rôzny a každý znamená C_1 až C_6 alkylovú skupinu (výhodne metyl), v prítomnosti chloridu lítneho a organickej zásady, čím sa vytvorí

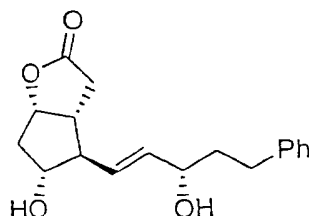
zlúčenina všeobecného vzorca VIII, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$:



(3) redukovanie oxoskupiny bočného reťazca zlúčeniny všeobecného vzorca VIII použitím komplexu borán-dimetylsulfid, redukcia sa uskutočňuje v prítomnosti chirálneho oxazaborolidínového katalyzátora, ako je napríklad (*R*)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1*H*,3*H*-pyrol[1,2*c*][1,3,2]oxazaborol, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca VII, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

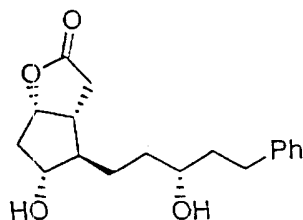


(4) odstránenie ochrannej skupiny hydroxylovej skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca VII, výhodne použitím K_2CO_3 v metanole, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca VI, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

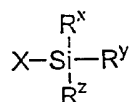


(5) hydrogenáciu dvojitej väzby zlúčeniny všeobecného vzorca VI v prítomnosti hydrogenačného katalyzátora (ako je napríklad paládium, platina alebo ródium), reakcia sa voliteľne uskutočňuje v prítomnosti dusitanu sodného, čím sa vytvorí

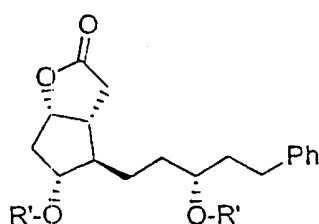
zlúčenina všeobecného vzorca VI-A, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$



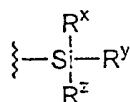
(6) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca VI-A reakcii so silylačným činidlom všeobecného vzorca



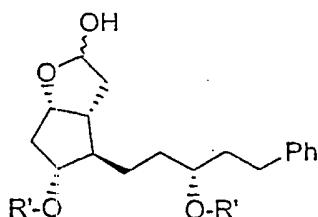
kde R^x , R^y a R^z sú určené vyššie (zvlášť výhodným silylačným činidlom je trietyl-silylchlorid), čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca V, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$



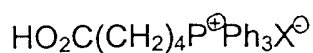
kde R' znamená



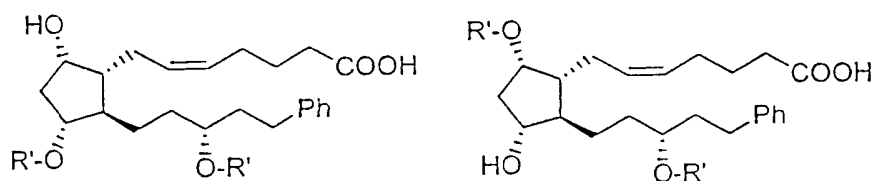
(7) redukcii oxoskupiny bočného reťazca zlúčeniny všeobecného vzorca V, použitím redukčného činidla, ako je napríklad DIBAL-H, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca IV, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$



(8) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IV Wittigovej reakcii s ylidom, pričom tento ylid je vytvorený reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca

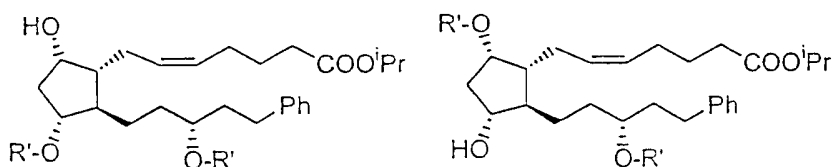


kde X znamená F, Cl, Br alebo I, so silnou zásadou (ako je napríklad *tert*-butoxid draselný), čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$



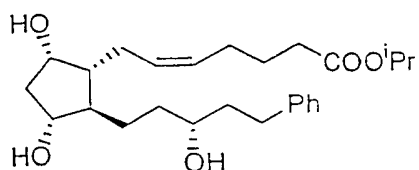
alebo ich zmes;

(9) alkyláciu skupiny karboxylovej kyseliny zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb, alebo ich zmesi, s izopropyljodidom v prítomnosti DBU, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca IIa alebo IIb, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ a R'' je *izo*-propyl



alebo ich zmes; a

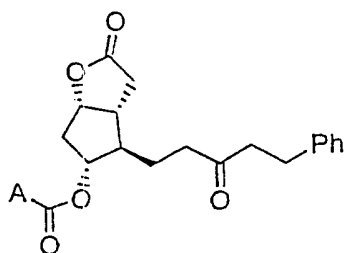
(10) odstránenie ochrannej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca IIa alebo IIb, alebo ich zmesi, čím sa vytvorí latanoprost vzorca



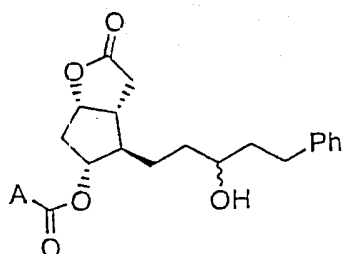
Vyššie uvedené kroky (1) až (10) zodpovedajú krokom (a)-(b)-(c)-(d)-(e)-(f)-(h)-(i)-(1)-(k) v Schéme 1 uvedenej vyššie.

V alternatívnom spôsobe môže byť latanoprost tvorený pomocou postupu, ktorý zahŕňa uskutočnenie krokov (1) a (2) predchádzajúceho procesu, nahradenie krokov (3), (4) a (5) nasledujúcimi krokmi (3'), (4') a (5'), a potom uskutočnenie krokov (6) až (10), ako je opísané v predchádzajúcom postupe. Kroky (3'), (4') a (5') sú nasledujúce:

(3') podrobenie dvojitej väzby zlúčeniny všeobecného vzorca VIII hydrogenačnej reakcii v prítomnosti hydrogenačného katalyzátora (ako je napríklad paládium, platina alebo ródium), pričom sa reakcia uskutočňuje voliteľne v prítomnosti dusitanu sodného, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XIII, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$



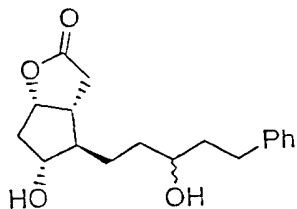
(4') redukovanie oxoskupiny bočného reťazca vyššie uvedenej zlúčeniny všeobecného vzorca XIII použitím komplexu borán-dimetylsulfid, pričom sa redukcia uskutočňuje v prítomnosti chirálneho oxazaborolidínového katalyzátora, ako je napríklad (*R*)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1*H*,3*H*-pyrol[1,2*c*][1,3,2]oxazaborol, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XIV, kde B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$



a

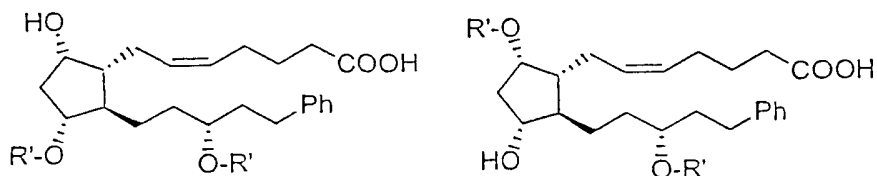
(5') deprotekcii hydroxylovej skupiny vyššie uvedenej zlúčeniny všeobecného vzorca XIV, výhodne použitím K_2CO_3 v metanole, čím sa tvorí zlúčenina všeobecného vzorca VI, kde prerušovaná a plná čiara znamená jednoduchú väzbu

a B je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$



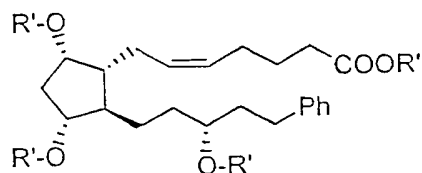
Tento postup zodpovedá krokom (a)-(b)-(e')-(c')-(d)-(f)-(h)-(i)-(j)-(k) uvedeným v Schéme 1 a Schéme 2.

V ďalšom výhodnom uskutočnení sa poskytuje spôsob syntézy latanoprostu, ktorý zahrnuje uskutočnenie krokov (1) až (8) podľa jedného z predchádzajúcich postupov, čím sa vytvorí zmes, ktorá zahrnuje zlúčeniny všeobecných vzorcov IIIa a IIIb zodpovedajúcich štruktúr



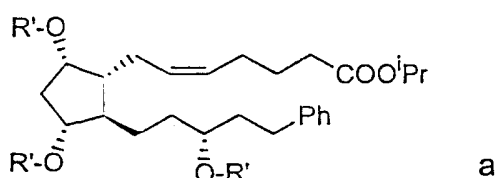
a ďalej uskutočnenie krokov:

(9a) podrobenie tejto zmesi reakcii najmenej s jedným molovým ekvivalentom (výhodne najmenej jedným molovým ekvivalentom a výhodnejšie 1,1 až 2 molovými ekvivalentmi) silylačného činidla, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XI, ktorá má štruktúru



kde každý R' je určený vyššie;

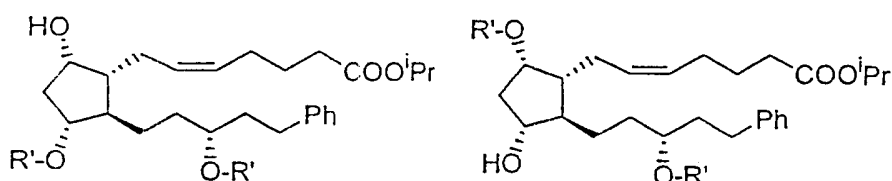
(10a) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca XI transesterifikačnej reakcii s izopropanolom voliteľne v prítomnosti slabo kyslého katalyzátora, ako je napríklad pyridínium-*p*-toluénsulfonát, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XII, ktorá má štruktúru



(11a) odstránenie ochrannej skupiny R', čím sa vytvorí latanoprost.

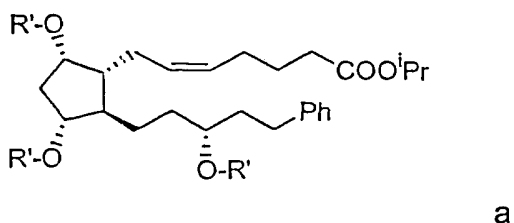
Tieto kroky (9a) až (11a) zodpovedajú krokom (m)-(o)-(p) v Schéme 2 uvedenej vyššie.

Podľa ešte ďalšieho uskutočnenia tohto spôsobu sa poskytuje spôsob výroby latanoprostu, ktorý zahŕňa uskutočnenie krokov (1) až (9), čím sa vytvorí zmes, ktorý zahŕňa zlúčeninu všeobecného vzorca IIa a (IIb), ktoré majú zodpovedajúce štruktúry



a uskutočnenie ďalších krokov:

(10b) podrobenie tejto zmesi reakcii najmenej s jedným molovým ekvivalentom (výhodne najmenej 1,1 molového ekvivalentu a výhodnejšie 1,15 až 2 molové ekvivalenty) silylačného činidla, čím sa tvorí zlúčenina všeobecného vzorca XII, ktorá má štruktúru

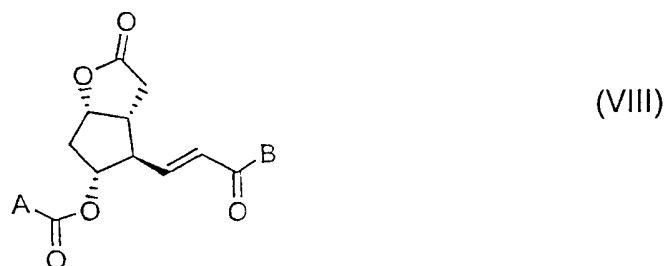


(11b) odstránenie ochrannej skupiny R', čím sa vytvorí latanoprost.

Vyššie uvedené kroky (10b) a (11b) zodpovedajú krokom (q)-(r) uvedeným v Schéme 3 vyššie.

Podľa ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa poskytujú nové medziprodukty syntézy zlúčeniny všeobecného vzorca I-A alebo I-B určené vyššie. Nové medziprodukty zahŕňujú nasledujúce zlúčeniny:

- zlúčeniny všeobecného vzorca VIII

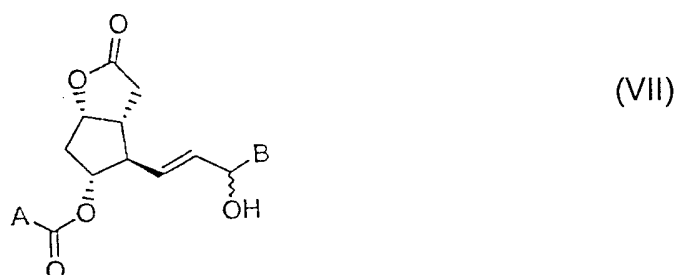


kde

A znamená nesubstituovaný C₆ až C₁₀ aryl; a

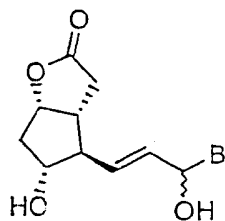
B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C₁ až C₆ alkylu, (ii) C₇ až C₁₆ aralkyl, kde aryllová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu a CF₃; a (iii) -(CH₂)_nOR^a, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C₆ až C₁₀ aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu alebo CF₃.

- zlúčeniny všeobecného vzorca VII



a ich jednotlivé enantioméry, kde A a B sú určené v tomto dokumente;

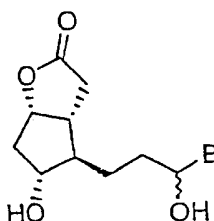
- zlúčeniny všeobecného vzorca VI



(VI)

a ich jednotlivé enantioméry, kde B je určené v tomto dokumente;

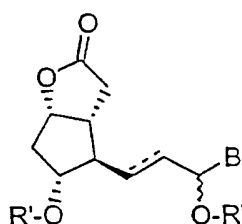
- zlúčeniny všeobecného vzorca VI-A



(VI-A)

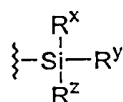
a ich jednotlivé enantioméry, kde B je určené v tomto dokumente;

- zlúčeniny všeobecného vzorca V



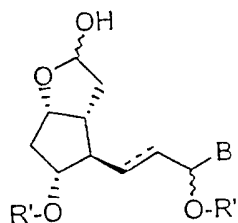
(V)

a ich jednotlivé enantioméry, kde B je určené v tomto dokumente a R' znamená substituent všeobecného vzorca



kde R^x, R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C₁ až C₆ alkyl, C₆ až C₁₀ aryl alebo C₇ až C₁₆ aralkyl;

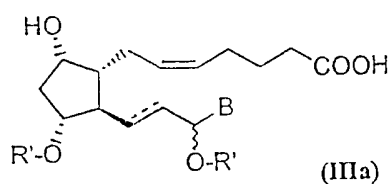
- zlúčeniny všeobecného vzorca IV



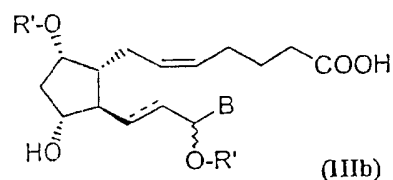
(IV)

a ich jednotlivé enantioméry, kde B a R' sú určené v tomto dokumente;

- zlúčeniny všeobecných vzorcov IIIa alebo IIIb



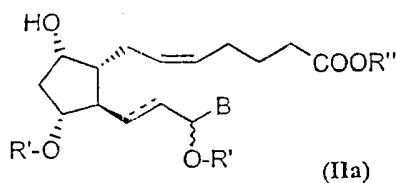
(IIIa)



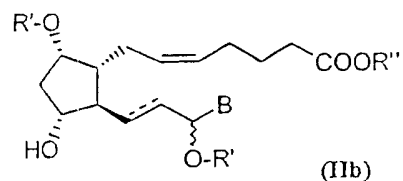
(IIIb)

a ich jednotlivé enantioméry a zmesi, kde B a R' sú určené v tomto dokumente;

- zlúčeniny všeobecných vzorca IIa alebo IIb



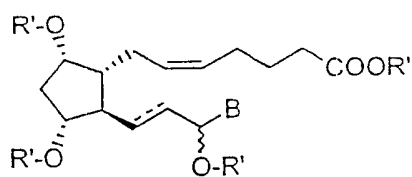
(IIa)



(IIb)

a ich jednotlivé enantioméry a zmesi, kde B, R' a R'' sú určené v tomto dokumente;

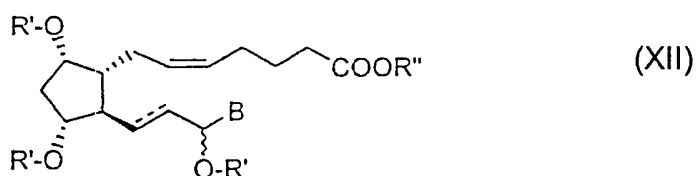
- zlúčeniny všeobecného vzorca XI



(XI)

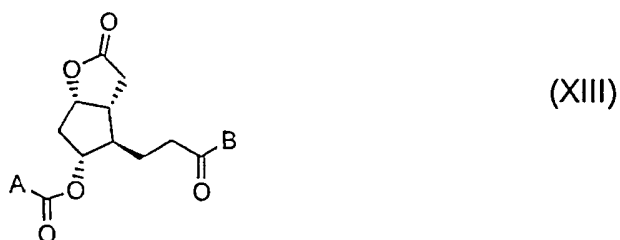
a ich jednotlivé enantioméry, kde B a R' sú určené v tomto dokumente;

- zlúčeniny všeobecného vzorca XII



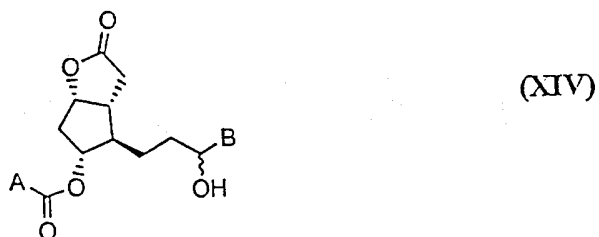
a ich jednotlivé enantioméry, kde B a R' sú určené v tomto dokumente;

- zlúčeniny všeobecného vzorca XIII



kde A znamená nesubstituovaný C₆ až C₁₀ aryl a B je určený v tomto dokumente; a

- zlúčeniny všeobecného vzorca XIV



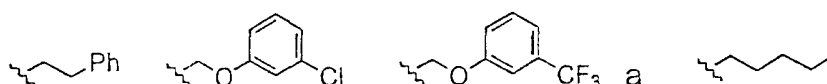
a ich jednotlivé enantioméry, kde A znamená nesubstituovaný C₆ až C₁₀ aryl a B je určené v tomto dokumente.

Výhodne v ktoromkoľvek vzorci v tomto dokumente, skupina A znamená fenyl.

V zhode s výhodnými uskutočneniami tohto vynálezu zlúčeniny

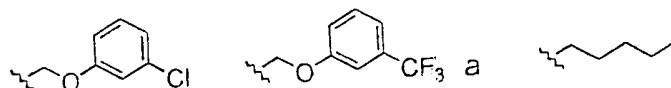
všeobecných vzorcov VII, VI, VI-A, V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, XI, XII, XIII a XIV sú jednotlivé enantioméry (t.j. vlnovková čiara v bočnom reťazci znamená --- alebo ).

V medziproduktoch všeobecného vzorca VIII, VII, VI, VI-A, V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, X, XI, XII a XIV skupina B je vybraná zo skupiny zahrnujúcej:

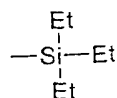


Výhodne pre medziprodukty všeobecného vzorca V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, XI a XII, plná a prerušovaná čiara znamená jednoduchú väzbu a B znamená $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$.

Ďalšie výhodné medziprodukty sú zlúčeniny všeobecného vzorca V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, XI a XII, kde plná a prerušovaná čiara znamená dvojité väzby a B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej zo skupiny zahrnujúcej:



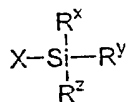
V medziproduktoch všeobecného vzorca V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, XI a XII, skupina R' je výhodne:



V zlúčeninách všeobecného vzorca XII, IIa, IIb a I-B skupina R'' výhodne znamená *izo*-propyl.

Tento vynález ďalej poskytuje použitie nového medziproduktu určeného vyššie na výrobu latanoprostu a použitie niektorého nového medziproduktu určeného vyššie na výrobu cloprostenu, fluprostenolu, $\text{PGF}_{2\alpha}$, travoprostu, alebo PGF (výhodne $\text{PGF}_{2\alpha}$) analógu.

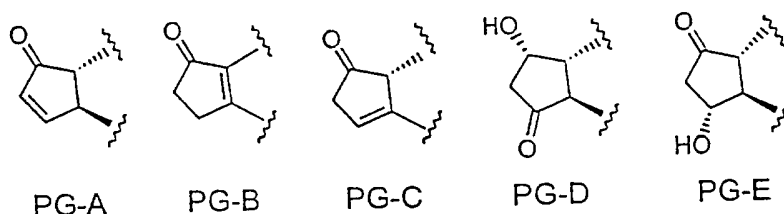
Tento vynález tiež poskytuje použitie silylačného reakčného činidla všeobecného vzorca



kde skupina X znamená F, Cl, Br alebo I a R^x , R^y a R^z sú určené vyššie, na ochranu hydroxylovej skupiny medziproduktu pri syntéze prostaglandínu alebo prostaglandínového analógu, ako napríklad prostaglandín alebo prostaglandínové analógy založené na PG-A, PG-B, PG-C, PG-D alebo PGF. Použitie týchto silylačných činidiel je zvlášť vhodné pri syntéze prostaglandínu $\text{PGF}_{2\alpha}$ alebo prostaglandínových analógov založených na $\text{PGF}_{2\alpha}$, vrátane latanoprostu, cloprostenolu, fluprostenolu a travoprostu. Z nich latanoprost je zvlášť výhodný.

Výhodné R^x , R^y a R^z sú metyl, etyl a *terc*-butyl. Zvlášť výhodné silylačné reakčné činidlo je trietylsilylchlorid.

Kým vyššie uvedené spôsoby a kroky zodpovedajú $\text{PGF}_{2\alpha}$ a ich analógom, odborník v tejto oblasti porozumie, že tento spôsob a kroky môžu byť úspešne aplikované na syntézu iných prostaglandínových analógov, napríklad



pomocou pridania jedného alebo viacerých dodatočných reakčných krokov, aby sa modifikovali funkčné skupiny na cyklopentylovom kruhu - napríklad, oxidácia oxoskupiny cyklopentylového kruhu v PGF derivátoch by viedla buď k PGD alebo PGE analógom.

V tomto dokumente sa používa šrafovaná čiara pripojená k cyklopentánovému kruhu tak, že označuje väzby, ktoré sú pod rovinou kruhu (t.j. väzby v alfa konfigurácii). Plné klíny pripojené k cyklopentánovému kruhu označujú väzby, ktoré sú nad rovinou kruhu (kruhy v beta konfigurácii). Rozumie sa, že vlnková čiara, t.j.



znamená väzby v buď alfa alebo beta konfigurácii a zahrnuje jednotlivé enantioméry, t.j.:



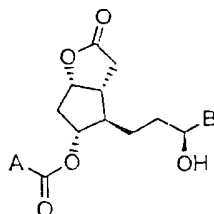
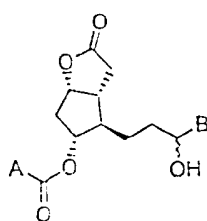
alebo



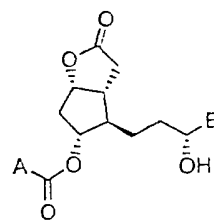
alebo ich zmesi, vrátane racemických zmesí. Teda:

Vzorec XIV

zahrnuje:



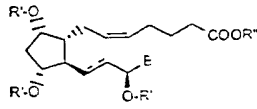
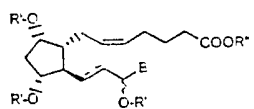
a



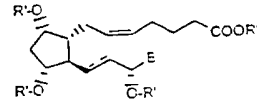
racemický

Vzorec XII

zahrnuje:



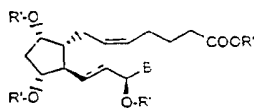
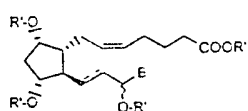
a



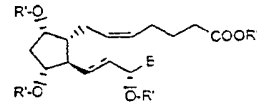
racemický

Vzorec XI

zahrnuje:



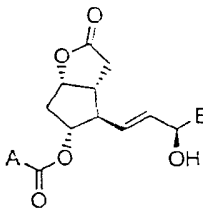
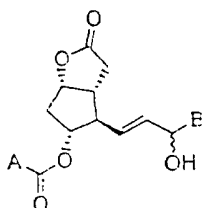
a



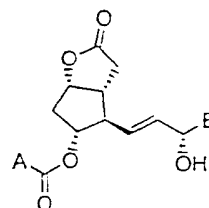
racemický

Vzorec VII

zahrnuje:

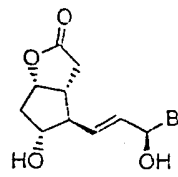
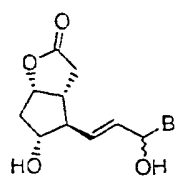


a

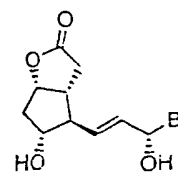


racemický

Vzorec VI
zahrnuje:

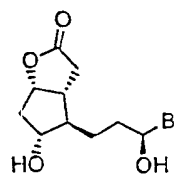
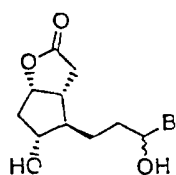


a

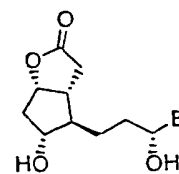


racemický

Vzorec VI-A
zahrnuje:

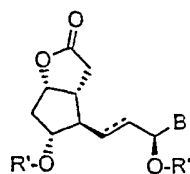
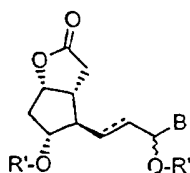


a

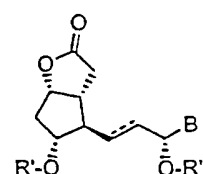


racemický

Vzorec V
zahrnuje:

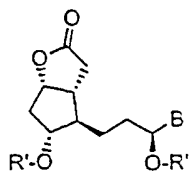
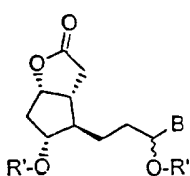


a

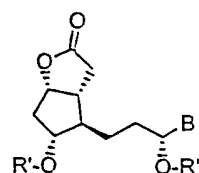


racemický

Vzorec V-A
zahrnuje:

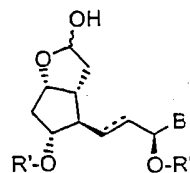
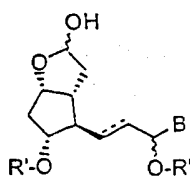


a

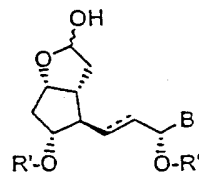


racemický

Vzorec IV
zahrnuje:

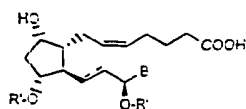
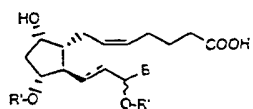


a

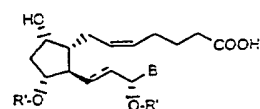


racemický

Vzorec IIIa
zahrnuje:

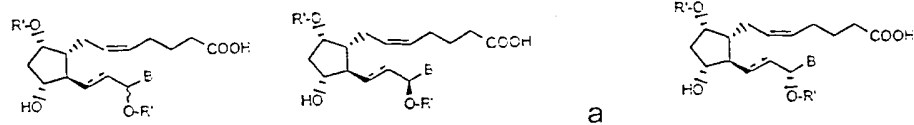


a



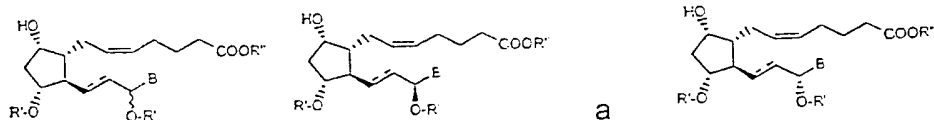
racemický

Vzorec IIIb
zahrnuje:



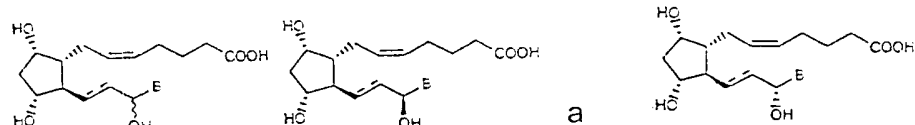
racemický

Vzorec IIa
zahrnuje:



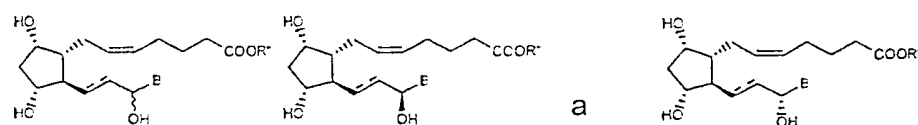
racemický

Vzorec I-A
zahrnuje:



racemický

Vzorec I-B
zahrnuje:

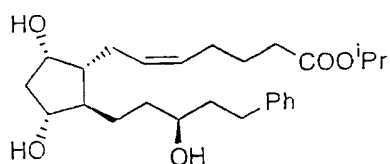


racemický

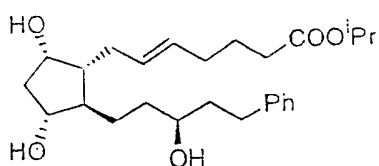
Jednoduchá a prerušovaná čiara v každom vyššie uvedenom vzorci môže znamenať voliteľné dvojité väzby. Teda, " $\equiv$ " znamená buď jednoduchú väzbu alebo dvojité väzby.

Zistilo sa, že hlavné nečistoty v latanoprostu, zvlášť keď je vyrobený spôsobom podľa vynálezu, zahŕňujú nasledujúce:

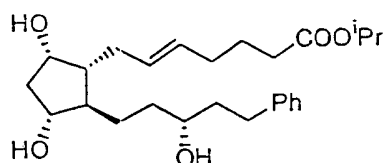
- 15(S)-*cis*-izomér latanoprostu



- 15(S)-*trans*-izomér latanoprostu



- a 15(*R*)-*trans*-izomér latanoprostu



Konkrétne sa zistilo, že izoméry latanoprostu sa zvlášť obtiažne odstraňujú, pretože majú podobné fyzikálne a chemické vlastnosti ako latanoprost.

Zistilo sa, že je možné získať oddelenie latanoprostu od 15(*S*)-*cis*-, 15(*S*)-*trans*- a 15(*R*)-*trans*- izomérov latanoprostu použitím HPLC čistiaceho systému s chirálnou kolónou. Avšak chirálne kolóny sú drahé a sú nepraktické pre separácie vo veľkom meradle.

Tieto problémy boli riešené pri HPLC čistení latanoprostu použitím nechirálnnej kolóny a zvláštnej elučnej zmesi. Podľa toho tento vynález ďalej poskytuje postup čistenia latanoprostu pomocou HPLC, ktorý zahŕňa použitie ako eluenta zmesi zahrnujúcej uhľovodík, alkohol a voliteľne acetonitril.

Použitie takejto eluentovej kombinácie je zvlášť výhodným spôsobom čistenia latanoprostu, keď je vyrobený pomocou spôsobov podľa tohto vynálezu. Zistilo sa, že vyššie uvedené eluentové zmesi môžu dosiahnuť extrémne vysokú čistotu latanoprostu.

Výhodne tento eluent zahŕňa uhľovodík, alkohol a acetonitril. Zistilo sa, že použitie acetonitrilu ako zložky eluenta pri HPLC čistení latanoprostu vedie výhodne k zlepšenej separácii nečistôt. Konkrétne, použitie acetonitrilu ako zložky vyššie uvedenej eluentovej zmesi vedie k významne zlepšenej separácii až doteraz ťažko separovateľného 15(*S*)-*trans*-izoméru latanoprostu. Konkrétne sa zistilo, že 15(*S*)-*trans*-izomér sa neeluuje spoločne s latanoprostom, t.j. môže byť dosiahnutá základná separácia latanoprostu od 15(*S*)-*trans*-izoméru. V dôsledku toho sa môže získať vyšší výťažok čistého latanoprostu použitím vyššie uvedeného eluentového systému v porovnaní s doterajšími postupmi.

Konkrétne systémy eluentov v tomto spôsobe čistenia zahrnujú uhľovodík v množstve v rozsahu 80 až 99 objemových percent a alkohol v množstve v rozsahu 1 až 20 objemových percent. Výhodne eluent zahŕňa uhľovodík v množstve v rozsahu 85 až 99 objemových percent a alkohol v množstve v rozsahu 1 až 15

objemových percent. Ešte výhodnejší je eluent, ktorý zahrnuje uhľovodík v množstve v rozsahu 88 až 98 objemových percent a alkohol v množstve v rozsahu 2 až 12 objemových percent.

Vo výhodných acetonitril obsahujúcich eluentových systémoch tohto spôsobu čistenia, eluent zahrnuje uhľovodík v množstve v rozsahu 85 až 99 objemových percent, alkohol v množstve 0,5 až 10 objemových percent a acetonitril v množstve 0,5 až 5 objemových percent. Výhodný je eluent, ktorý zahrnuje uhľovodík v množstve v rozsahu 86 až 98 objemových percent, alkohol v množstve 1 až 8 objemových percent a acetonitril v množstve 1 až 6 objemových percent. Zvlášť výhodný je eluent, ktorý zahrnuje uhľovodík v množstve v rozsahu 90 až 96 objemových percent, alkohol v množstve 2 až 6 objemových percent a acetonitril v množstve 2 až 4 objemových percent.

Vo vyššie uvedených eluentových systémoch je výhodné, ak uhľovodík má C₅ až C₈ priamy reťazec, rozvetvený reťazec alebo cyklický uhľovodík, kde uhľovodíkom je výhodne *n*-alkán. Hexán a heptán sú zvlášť výhodné. Uhľovodík použitý v eluente môže obsahovať zmes napríklad alkánov, ako napríklad hexánovú frakciu. Zistilo sa, že dobré výsledky sa získali s *n*-heptánom.

Výhodné alkoholy vo vyššie uvedených eluentových systémoch sú alkoholy s C₁ až C₈ priamym reťazcom, rozvetveným reťazcom alebo cyklické alkanoly, alkanoly s C₁ až C₅ priamym reťazcom alebo rozvetveným reťazcom sú zvlášť výhodné. Z nich sú zvlášť užitočné metanol, etanol, propán-1-ol, propán-2-ol, butanol alebo butanol. Dobré výsledky boli získané s propán-2-olom (izopropanolom) ako alkoholovou zložkou. Použitie etanolu ako alkoholovej zložky tiež poskytlo dobré separácie. Alkoholová zložka eluenta môže zahŕňať zmes jedného alebo viacerých alkanolov, napríklad môžu byť použité kombinácie dvoch alebo viacerých látok z izopropanolu, etanolu a metanolu, napríklad boli úspešne použité zmesi v pomeroch 1:1 až 3:1.

Výhodný eluentový systém obsahuje *n*-heptán:izopropanol:acetonitril. Výhodné rozsahy objemových percent zmesi *n*-heptán:izopropanol:acetonitril sú 90 až 96 % : 2 až 7 % : 2 až 5 %. Výhodne sú pomery *n*-heptán:izopropanol:acetonitril v rozsahoch 92 až 94 % : 3 až 5 % : 2 až 4 %. Dobré výsledky boli získané s pomermi 93 % : 4 % : 3 %.

Vyššie uvedené HPLC postupy sa výhodne uskutočňujú na silikagélovej kolóne. Príklady vhodných kolón zahŕňujú Waters^{RTM} Spherisorb, Fenomenex^{RTM} Luna Cyano a Fenomenex^{RTM} Luna Silica.

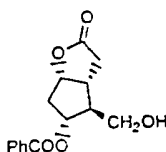
Zistilo sa, že použitím vyššie uvedených separačných postupov je možné vyrobiť latanoprost, ktorý je v podstate bez 15(S)-*cis*-izoméru, 15(S)-*trans*-izoméru a 15(R)-*trans*-izoméru. Konkrétne môže byť vyrobený latanoprost, ktorý obsahuje menej než 0,3 % celkovo kombinácie: 15(S)-*cis*-izomér, 15(S)-*trans*-izomér a 15(R)-*trans*-izomér. Použitím spôsobu podľa tohto vynálezu môže byť vyrobený latanoprost, ktorý obsahuje menej než 0,1 % každého z 15(S)-*cis*-, 15(S)-*trans*- a 15(R)-*trans*- izomérov.

Vyššie uvedené spôsoby teda umožňujú získať latanoprost, ktorý má extrémne vysoký stupeň čistoty, napríklad väčšia než 98%-ná čistota, väčšia než 99%-ná čistota, väčšia než 99,5%-ná čistota. Skutočne zistilo sa, že je možné dosiahnuť latanoprost s čistotou väčšou než 99,8 %.

Boli použité nasledujúce skratky:

HPLC	= vysokoúčinná kvapalinová chromatografia
MPLC	= strednotlaková kvapalinová chromatografia
L-Selectride	= lítium tri-sek-butylobórhydrid
DMS	= dimetylsulfid
DIBAL-H	= di- <i>izo</i> -butylalumíniumhydrid
PPB	= <i>para</i> -fenylbenzoyl
DBU	= [1,8-diazabicyklo(5.4.0)undec-7-én]
ⁿ BuLi	= <i>n</i> -butyllítium
TEMPO, voľný radikál	= 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy, voľný radikál
EtOAc	= etylacetát
DMF	= dimetylformamid
TsOH	= kyselina <i>para</i> -toluénsulfónová
KO ^t Bu	= <i>terc</i> -butoxid draselný

Benzoyl Coreyov laktón =



V tomto dokumente sa používa pojem "alkyl" tak, že znamená C₁ až C₆ priamy alebo rozvetvený reťazec. Zvlášť výhodné alkylové skupiny pre zlúčeniny a spôsoby podľa tohto vynálezu zahŕňujú metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl a terciárny butyl.

Pojem „aryl“ znamená karboxylovú skupinu, ktorá obsahuje od šesť do pätnásť uhlíkových atómov a ktorá obsahuje najmenej jeden aromatický kruh. Zvlášť výhodné arylové skupiny pre zlúčeniny a spôsoby podľa tohto vynálezu zahŕňujú fenyl a naftyl.

Pojem "aralkyl" znamená alkylovú skupinu definovanú vyššie, kde jeden alebo viaceré vodíkové atómy (výhodne jeden) boli nahradené nesubstituovanými C₆ až C₁₀ arylovými skupinami definovanými vyššie. Výhodná aralkylová skupina pre zlúčeniny a spôsoby podľa tohto vynálezu je benzyl.

Pojem "halogén" znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

Pojem "v podstate bez" pre konkrétnu nečistotu znamená menej než 1 %, výhodne menej než 0,5 %, výhodnejšie menej než 0,3 % a ešte výhodnejšie menej než 0,1% nečistoty.

Nasledujúce príklady ilustrujú spôsob prípravy latanoprostu podľa tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Rozpúšťadlá (chromatografickej čistoty) sa pred použitím vysušili nad 3 Å molekulovými sitami. Čistená voda bola získaná od Loveridge.

Produkty získané v reakciách sa zapečatili pod argónom a uskladnili sa pred použitím v chladnej miestnosti pri 4 °C.

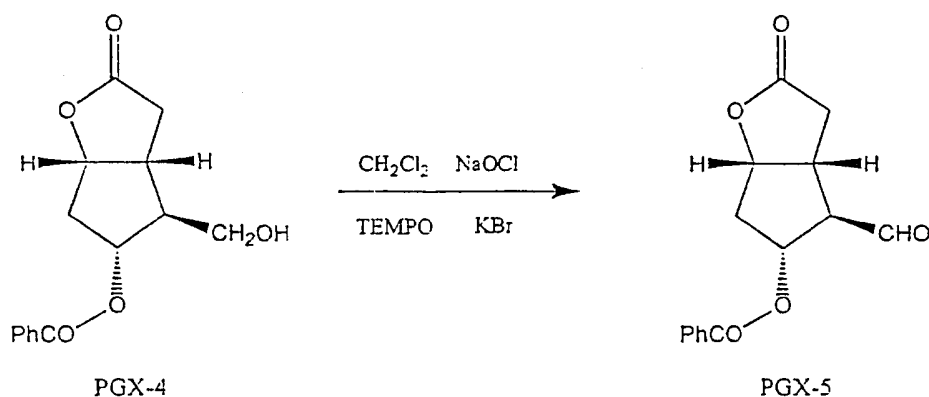
Kolónová chromatografia sa uskutočnila na Merck silikagéli 60,

Preventívne sa, ak to bolo indikované, reakcie uskutočnili pod argónom. Postup reakcie sa monitoroval pomocou tenkovrstvovej chromatografie..

Ak to nie je vyznačené inak, konečné produkty sa vysušili za vysokého vákua pri tlaku asi 0,01 kPa.

Príklad 1

Príprava (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-benzoyloxy-6-formyl-2-oxabicyclo[3.3.0]oktán-3-ónu (PGX~5)



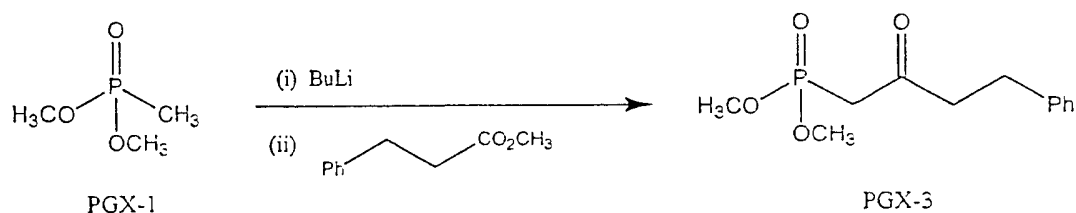
Roztok 0,5 mol/l bromidu draselného bol pripravený rozpustením KBr (11,9 g) v čistenej vode a potom zriedením ďalšou vodou na 200 ml.

Roztok 2,1 mol/l chlórnanu sodného (476 ml, 1 mol/l) sa zriedil na 1 l pridaním čistenej vody tak, aby sa poskytol 1 mol/l roztok. Hodnota pH sa potom nastavila na 8,83 prídavkom tuhého uhličitanu sodného za premiešavania.

(-)-Benzylový Coreyov laktón (PGX-4) (200 g, 0,724 mol/l, 1 ekv.) sa rozpustil v dichlórmetáne (2 l) pod inertnou atmosférou a pridal sa 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) voľný radikál (1,13 g, 7,24 mmol, 0,01 ekv.) a vodný roztok bromidu draselného pripravený tak, ako je uvedené vyššie. Zmes sa ochladila na približne 0 °C za premiešavania a pridal sa podiel vodného roztoku chlórnanu sodného pripraveného tak, ako je uvedené vyššie, (100 ml) pri tejto teplote. Reakčná zmes sa ponechala zahriať sa na 10 °C a pridalo sa dodatočné množstvo vodného roztoku chlórnanu sodného (896 ml) pri 10 až 15 °C počas 40 minút. Po premiešavaní počas 20 minút sa pomocou TLC ukázala reakcia ako úplná. Vrstvy sa oddelili, vodná fáza sa extrahovala dichlórmetánom (200 ml) a spojené organické fázy sa potom premyli vodou (200 ml) pred sušením nad síranom horečnatým. Filtrácia a premytie filtračného koláča dichlórmetánom (2x 200 ml) poskytli (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-benzoyloxy-6-formyl-2-oxabicyclo[3.3.0]oktán-3-ón (PGX-5) ako roztok v dichlórmetáne.

Príklad 2

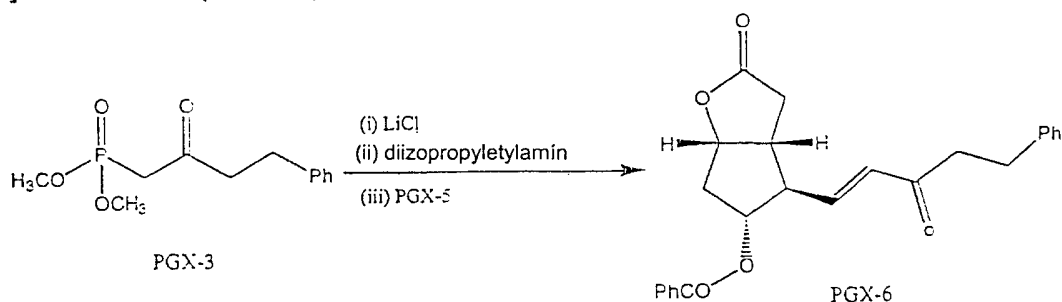
Príprava dimetyl-(2-oxo-4-fenylbutyl)-fosfonátu (PGX-3)



Dimetyl-metylfosfonát (PGX-1) (346,2 g, 2,79 mol/l, 1,95 ekv.) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (2,4 l) a výsledný roztok sa ochladil na -70 °C pod inertnou atmosférou. Počas 105 minút sa pridalo *n*-butyllítium (2,5 mol/l v tetrahydrofuráne, 1,0 l, 2,5 mol/l, 1,75 ekv.), pričom sa udržiavala teplota pod -65 °C. Výsledná biela suspenzia sa premiešavala pri približne -70 °C počas 20 minút. Roztok metyl-3-fenyl-propionátu (PGX-2) (234,8 g, 1,43 mol/l, 1,0 ekv.) v tetrahydrofuráne (400 ml) sa potom pridal počas 30 minút pričom sa udržiavala teplota pod -65 °C. Zmes sa ponechala premiešavať sa pri približne -70 °C počas 2,5 hodiny, kým reakcia nebola podľa TLC úplná. Po tom, ako sa ponechala zahriať sa na približne 0 °C sa reakcia zastavila pridaním vody (800 ml). Pridal sa *tert*-butylmetyléter (1,0 l) a zmes sa ponechala rozdeliť. Organická fáza sa extrahovala vodou (5x 800 ml) a spojené vodné fázy sa okyslili na pH 2 prídavkom 10%-nej kyseliny chlorovodíkovej (asi 110 ml). Produkt sa extrahoval do *tert*-butylmetyléteru (2x 800 ml, potom 5x 800 ml) a spojené organické fázy sa vysušili nad síranom horečnatým. Filtrácia, premytie filtračného koláča s *tert*-butylmetyléterom (400 ml) a odparenie poskytli surový produkt ako olej (240,4 g). Destilácia za zníženého tlaku (t.t. 152 až 156 °C pri $1,06 \times 10^{-5}$ až $1,33 \times 10^{-5}$ kPa (8×10^{-5} až 1×10^{-4} torr)) poskytla dimetyl-(2-oxo-4-fenylbutyl)fosfonát ako takmer bezfarebný olej (214,1 g, 58 %).

Príklad 3

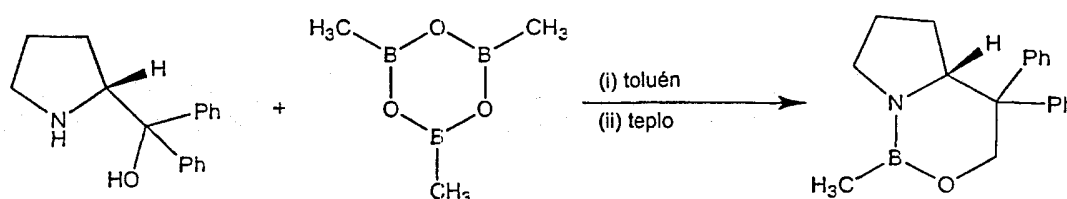
Príprava (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-benzoyloxy-6-[3-oxo-5-fenyl-(*E*)-1-pentenyl]-2-oxabicyklo-[3.3.0]oktán-3-ónu (PGX-6)



Fosfonátester (PGX-3) (176,2 g, 0,69 mol/l, 0,95 ekv.) sa rozpustil v suchom acetonitrile (1,8 l) v inertnej atmosfére a pridal sa chlorid lítny (153,4 g, 3,62 mol/l, 5,0 ekv.). Zmes sa ochladila na približne -15 °C a pridal sa suchý diizopropyletylamín (178,1 g, 1,38 mol/l, 1,9 ekv.) počas 10 minút, pričom sa udržiavala táto teplota. Po premiešavaní počas asi 100 minút sa pridal roztok aldehydu (PGX-5) v suchom dichlórmetáne (z Kroku 2) (predpokladané 0,72 mol/l, 1,0 ekv.) počas 20 minút, pričom sa udržiavala teplota asi -15 °C. Reakčná zmes sa potom ponechala zahriať na teplotu okolia za premiešavania, kým TLC neukázala, že reakcia je úplná. Pridala sa voda (200 ml) a zmes sa odparila za vákua, čím sa odstránila väčšina acetonitrilu. Zvyšná suspenzia sa rozdelila medzi vodu (2,0 l) a etylacetát (2,0 l). Organická fáza bola oddelená a vodná sa extrahovala etylacetátom (2x 500 ml). Spojené organické fázy sa premyli nasýteným sol'ným roztokom (2x 1 l) a vysušili sa nad síranom horečnatým. Po filtrácii sa rozpúšťadlo odparilo na zvyšok hmotnosti asi 540 g, k zvyšku sa potom pridal hexán (1 l). Po ochladení na 4 °C za premiešavania počas 90 minút sa tuhá látka odfiltrovala, premyla sa zmesou hexán: etylacetát 4:1 (2x 200 ml) a vysušila sa za vákua pri teplote okolia, čím sa poskytol (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-benzoyloxy-6-[3-oxo-5-fenyl-(*E*)-1-pentenyl]-2-oxabicyclo[3.3.0]oktán-3-ón ako bielu tuhú látku (225,8 g, 77 %).

Príklad 4

Príprava (*R*)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1*H*,3*H*-pyrolo[1,2*c*][1,3,2]-oxazaborolu (Coreyov katalyzátor)

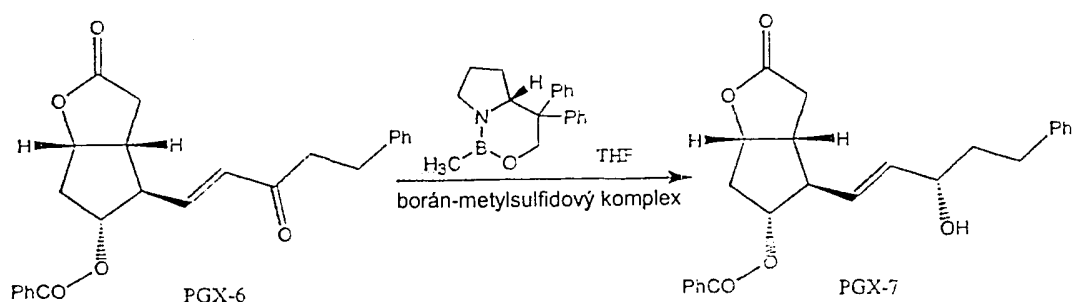


(*R*)-(+), 1,1-Diphenylprolinol (15,20 g, 60,0 mmol) sa rozpustil v toluéne (600 ml) pod inertnou atmosférou a pridal sa trimetylbóroxín (7,57 g, 60,3 mmol, 1,0 ekv.). Zmes sa zahrievala pod refluxom a približne polovica toluénu sa oddestilovala pomocou Dean-Starkovho nástavca. Pridal sa ďalší toluén (350 ml) a ten sa tiež oddestiloval pomocou Dean-Starkovho nástavca, kým sa neodobralo celkovo 710

ml destilátu. Reakčná zmes sa potom ponechala ochladiť na okolitú teplotu, čím sa poskytol (*R*)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1*H*,3*H*-pyrolo[1,2*c*][1,3,2]oxazaborol ako 0,25 mol/l roztok v toluéne.

Príklad 5

Príprava (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-benzoyloxy-6-[3(*S*)-3-hydroxy-5-fenyl-1 (*E*)-pentenyl]-2-oxabicyclo[3.3.0]oktán-3-ónu (PGX-7)

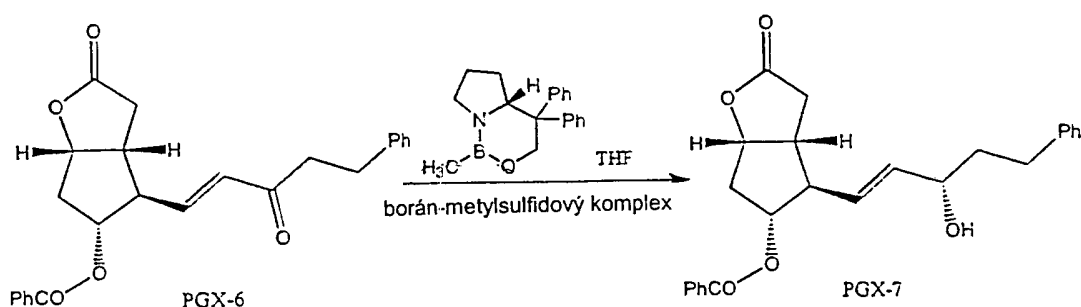


PGX-6 (225,1 g, 0,556 mol/l) sa rozpustil v suchom tetrahydrofuráne (3,5 l) v inertnej atmosfére a pridal sa Coreyov katalyzátor pripravený podľa Príkladu 4 (0,25 mol/l v toluéne, 223 ml, 0,1 ekv.). Zmes sa ochladila na približne -15 °C a pridal sa roztok komplexu borán-metylsulfid (10 mol/l koncentrácia BH₃, 41,7 ml, 417 mmol, 0,75 ekv.) v suchom tetrahydrofuráne (450 ml), pričom sa udržiavala teplota asi 15 °C. Zmes sa potom premiešavala pri tejto teplote počas 2 hodín, kým sa neukázalo, že reakcia bola úplná podľa TLC. Pridal sa metanol (200 ml) počas 30 minút a zmes sa ponechala zahriať na približne 0 °C pred okyslením 10%-ným vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (1,2 l). Pridal sa etylacetát (2,4 l) a vrstvy sa nechali oddeliť. Vodná fáza sa extrahovala etylacetátom (1x 0,8 l, 1x 0,4 l) a spojené organické fázy sa premyli vodou (1x 1,6 l, 3x 0,8 l) a potom soľankou (1 l). Vysušenie nad síranom horečnatým, filtrácia a odparenie za vákua poskytli surový produkt (ktorý obsahuje zmes požadovaného 3(*S*)-izoméru, PGX-7, a nežiadúceho 3(*R*)-izoméru PGX-8) ako olej (242,7 g). Tento sa rozpustil v zmesi dichlórmetán:etylacetát 2:1 (720 ml) a chromatografoval sa na silikagéli 60 (12,8 kg) eluovaním so zmesou dichlórmetán:etylacetát 2:1. Nečisté frakcie, ktoré obsahujú zmes PGX-7 a PGX-8, sa odparili a znova chromatografovali za rovnakých podmienok. Frakcie bez PGX-8 (podľa TLC) boli spojené a odparili sa. Vysušenie za vákua pri okolitej teplote poskytlo požadovaný produkt (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-

benzoyloxy-6-[3(S)-3-hydroxy-5-fenyl-1(*E*)-pentenyl]-2-oxa-bicyklo[3.3.0]oktán-3-ón
ako biela tuhá látka (167, 9 g, 74,2 %).

Príklad 5a

Príprava (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-benzoyloxy-6-[3(*S*)-3-hydroxy-5-fenyl-1(*E*)-pentenyl]-2-oxabicyklo[3.3.0]oktán-3-ónu (PGX 7)



PGX 6 (315,2 g, 0,779 mol/l) sa rozpustil v suchom tetrahydrofuráne (5,7 l) v inertnej atmosfére a pridal sa Coreyov katalyzátor (0,25 mol/l v toluéne, 312 ml, 0,1 ekv.). Zmes sa ochladila na približne -15 °C a pridal sa roztok komplexu borán-metylsulfid (10 mol/l koncentrácia BH₃, 58,5 ml, 0,585 mol/l, 0,75 ekv.) v suchom tetrahydrofuráne (630 ml), pričom sa udržiavala teplota pri asi 15 °C. Zmes sa potom premiešavala pri tejto teplote počas 2 hodín, kým sa neukázalo, že reakcia bola podľa TLC úplná. Pridal sa metanol (290 ml) počas 30 minút a zmes sa ponechala zahriať sa na približne 0 °C pred okyslením 10%-ným vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (1,7 l). Pridal sa etylacetát (3 l) a vrstvy sa ponechali rozdeliť. Vodná fáza sa extrahovala etylacetátom (1x 1,1 l, 1x 0,55 l) a spojené organické fázy sa premyli vodou (1x 2 l, 3x 1 l) a potom soľankou (1,5 l). Vysušenie nad síranom horečnatým, filtrácia a odparenie za vákua poskytli surový produkt (ktorý obsahuje zmes PGX 7 a nežiadúci izomér PGX 8) ako olej (349,3 g). Tento olej bol čistený pomocou postupu uvedeného v Príklade 5b.

Poznámka:

Chromatografický postup opísaný v Príklade 5, v ktorom sa použila 2:1 zmes dichlórmetán:etylacetát ako eluent pri strednotlakovej chromatografii (MPLC) na silikagélovej kolóne, trpí nevýhodou, že kolóna musí byť znova naplnená po

každej separácii pred tým, ako môže byť spracovaný následný alikvót zmesi epimerických produktov. Takýto postup teda používa veľké množstvá aj stacionárnej fázy aj eluenta, ako aj dlho trvá. Zlepšený postup je uvedený nižšie (Príklad 5b):

Príklad 5b

Separácia (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-benzoyloxy-6-[3(*S*)-3-hydroxy-5-fenyl-1(*E*)-pentenyl]-2-oxabicyklo[3.3.0]oktán-3-ónu (PGX-7) od (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-benzoyloxy-6-[3(*R*)-3-hydroxy-5-fenyl-1(*E*)-pentenyl]-2-oxabicyklo[3.3.0]oktán-3-ónu (PGX-8)

Podľa zlepšeného postupu sa surová zmes epimérov PGX-7/PGX-8 (686,5 g) vyrobená podľa postupu syntézy opísaného v Príklade 5a kryštalizovala zo zmesi heptánová frakcia/etylacetát (7:3), čím sa poskytla kryštalická zmes epimérov PGX-7 a PGX-8 (480,4 g), ktorá je bez iných nečistôt. Filtráty z kryštalizácie sa odparili, čím sa poskytol olej (150, 3 g), ktorý zahrnuje hlavne nečistý PGX-7/PGX-8.

Kryštalická zmes sa rozpustila v zmesi dichlórmetán:etylacetát (2:1), čím sa poskytol zásobný roztok (A). Odparená nečistá PGX-7/PGX-8 zmes sa rozpustila v zmesi dichlórmetán:etylacetát (2:1), čím sa poskytol druhý zásobný roztok (B). Izomér PGX-7 sa potom oddelil od PGX-8 pomocou strednotlakovej chromatografie (MPLC) na silikagélovej kolóne pomocou sekvenčného injektovania alikvótov zásobných roztokov podľa nasledujúceho postupu:

Injektovanie 1: Injektovanie alikvótu kryštalickej zmesi PGX-7/PGX-8 ako zásobný roztok (A) a zachytenie príslušných frakcií, ktoré obsahujú čistý PGX-7 a nečistý PGX-7. Kolóna bola potom vymytá eluentom na vymytie zostávajúceho PGX-8.

Injektovanie 2: Injektovanie alikvótu kryštalickej zmesi PGX-7/PGX-8 ako zásobný roztok (A) a zachytenie príslušných frakcií, ktoré obsahujú čistý PGX-7 a nečistý PGX-7. Kolóna sa premyla metanolom, potom sa kolóna uviedla do rovnováhy s eluentom.

Injektovanie 3: Injektovanie alikvótu nečistej zmesi PGX-7/PGX-8 ako zásobný roztok (B) a zachytenie príslušných frakcií, ktoré obsahujú čistý PGX-7 a nečistý PGX-7. Silikagél sa vyhodil a kolóna sa znova naplnila čerstvým silikagélom a cyklus sa opakoval.

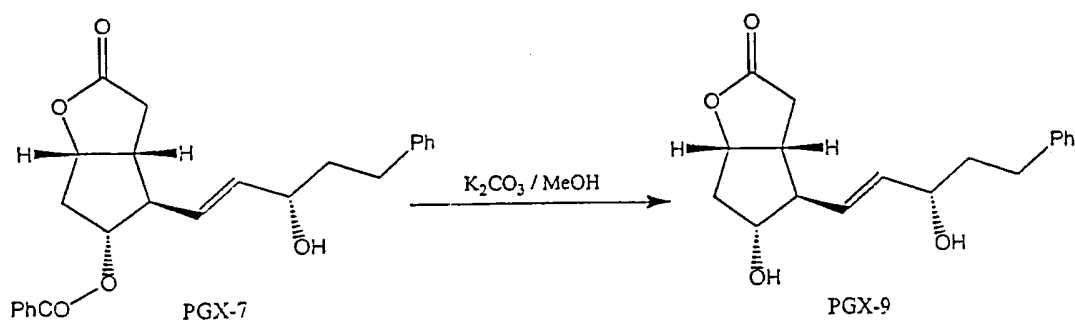
Vyššie uvedená stratégia zvyšuje značne prechodový výkon pre PGX-7 a zabráni potrebe znova naplňať kolónu po každom injektovaní.

Frakcie z kolóny, ktoré obsahujú nečistý PGX-7 sa recyklujú, čím sa poskytne použitím vyššie uvedeného postupu čistejší PGX-7, s výnimkou toho, že sa môžu vykonať pred opakovaným naplnením kolóny viac než tri injektovania do kolóny.

Frakcie bez PGX-8 (podľa TLC) boli spojené a odparili sa. Vysušenie za vákua pri okolitej teplote poskytlo (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-benzoyloxy-6-[3(*S*)-hydroxy-5-fenyl-1(*E*)-pentenyl]-2-oxabicyclo[3.3.0]oktán-3-ón (PGX-7) ako bielu tuhú látku (445,2 g).

Príklad 6

Príprava (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[3(*S*)-hydroxy-5-fenyl-1(*E*)-pentenyl]-2-oxabicyclo[3.3.0]oktán-3-ónu (PGX-9)

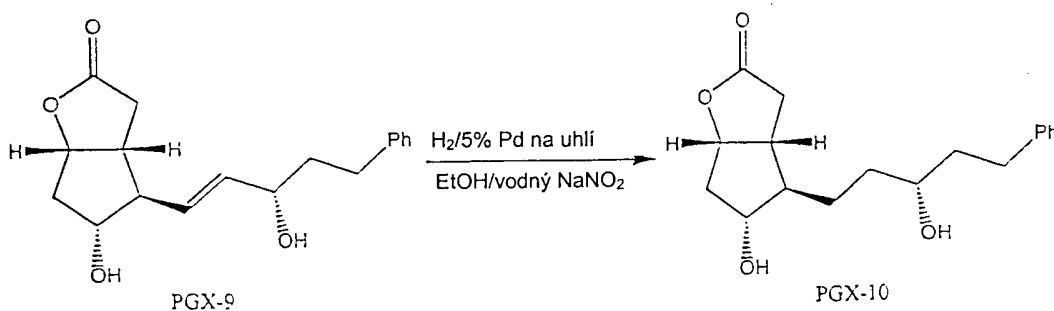


PGX-7 (152,0 g, 0,374 mol/l, 1,0 ekv.) sa rozpustil v suchom metanole (2,28 l) pod inertnou atmosférou a jedným podielom sa pridal uhličitan draselný (31,0 g, 0,224 mol/l, 0,6 ekv.). Zmes sa premiešavala pri okolitej teplote počas 3 hodín, kým TLC neukázala, že reakcia bola úplná. Pridala sa 5 mol/l kyselina chlorovodíková (65,5 ml) na nastavenie zdanlivého pH roztoku na asi 6,8 až 7,0 a zmes sa potom odparila do sucha za vákua. Lepkavý zvyšok sa spracoval vodou (1,5 l) a pH sa nastavilo na 6,8 až 7,0 prídavkom 1 mol/l roztoku kyseliny chlorovodíkovej (7 ml). Pridal sa heptán (0,45 l), zmes sa prudko pretrepala a vyzrážaná tuhá látka sa odfiltrovala a premyla heptánom (2x 150 ml) na filtri. Tuhá látka sa potom rozotrela s ďalším množstvom heptánu (2x 150 ml). Všetky heptánové premývacie roztoky boli spojené a pridali sa k originálnym filtrátom. Vodná fáza sa oddelila, premyla

heptánom (2x 150 ml) a potom sa extrahovala etylacetátom (1x 450 ml, 3x 150 ml). Skôr izolovaná tuhá látka sa pridala k spojeným etylacetátovým extraktom a zmes sa trepala, kým sa nevytvoril roztok. Tento sa premyl nasýteným soľným roztokom (2x 250 ml) a vysušili sa nad síranom horečnatým. Filtrácia a odparenie za vákua poskytli (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[3(*S*)-hydroxy-5-fenyl-1(*E*)-pentenyl]-2-oxabicyklo[3.3.0]oktán-3-ón ako bledožltý olej (112,1 g, 99,1 %).

Príklad 7

Príprava (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[3(*R*)-(3-hydroxy-5-fenyl)pentyl]-2-oxabicyklo[3.3.0]oktán-3-ónu (PGX-10)



PGX-9 (111,5 g 0,369 mol/l, 1,0 ekv.) sa rozpustil v etanole (1,67 l) a pridalo sa 5%-né paládium na uhlíku (5,58 g), potom nasledoval roztok dusitanu sodného (8,90 g, 0,129 mol/l, 0,35 ekv.) vo vode (100 ml). Zmes sa potom hydrogenovala počas 5 hodín, kým sa neukázalo, že reakcia je podľa TLC úplná. Pridal sa 1 mol/l roztok kyseliny chlorovodíkovej (260 ml) a zmes sa premiešavala počas 1 hodiny. Tuhá látka sa odstránila pomocou filtrácie cez Celite, filtráty sa potom odparili, čím sa poskytol olejovitý tuhý zvyšok, ktorý sa rozdelil medzi etylacetát (0,45 l) a vodu (0,45 l). Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala etylacetátom (2x 0,33 l). Spojené organické fázy sa premyli soľankou (2x 0,22 l) a potom sa vysušili nad síranom sodným, ktorý obsahuje 5 % hydrogenuhličitanu sodného. Filtrácia a odparenie poskytli (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[3(*R*)-(3-hydroxy-5-fenyl)pentyl]-2-oxabicyklo[3.3.0]oktán-3-ón ako žltý olej (110,4 g, 98,4 %)

Poznámka:

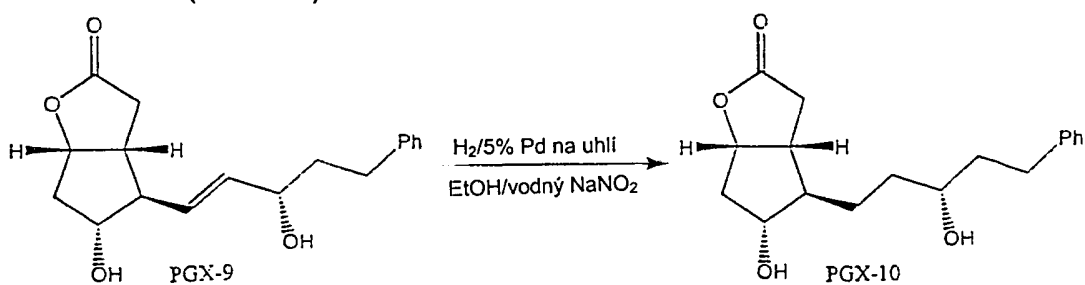
Zistilo sa, že je možné zmenšiť dobu, počas ktorej produkt PGX-10 je v kyslom prostredí počas HCl prepracovania a tak minimalizovať potenciál

kyselinou katalyzovanej epimerizácie hydroxylovej skupiny bočného reťazca (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[3(*R*)-(3-hydroxy-5-fenyl)pentyl]-2-oxabicyklo[3.3.0]-oktán-3-ónu.

Teda, v modifikovanom postupe sa po dokončení reakcie opísanej v Príklade 7 pridal 1 mol/l roztok kyseliny chlorovodíkovej a reakčná zmes sa premiešavala počas 60 minút, ako je opísané v Príklade 7. Hodnota pH zmesi sa nastavila medzi 5 a 6 pridaním tuhého hydrogenuhlčitanu sodného pred filtráciou použitého katalyzátora a odparením filtrátu do sucha. Spracovanie sa potom dokončilo tak, ako je opísané v Príklade 7, pomocou extrakcie produktu do etylacetátu. Nasledujúci Príklad 7a ilustruje zlepšený postup:

Príklad 7a

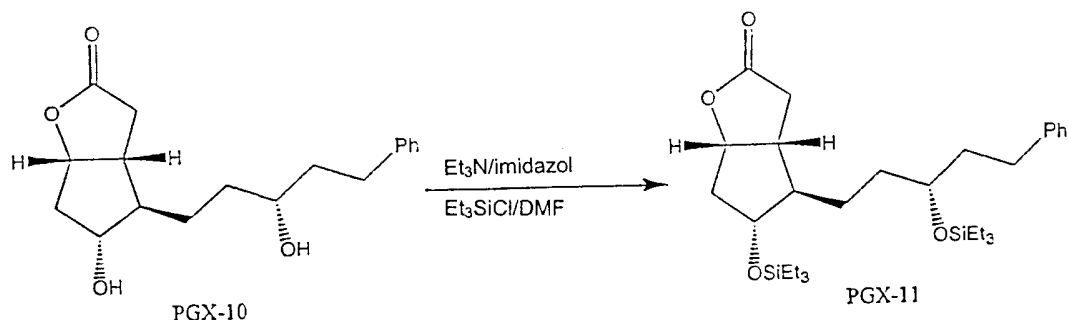
Príprava (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[3(*R*)-(3-hydroxy-5-fenyl)pentyl]-2-oxabicyklo[3.3.0]oktán-3-ónu (PGX 10)



PGX 9 (326,5 g, 1,08 mol/l, 1,0 ekv.) sa rozpustil v etanole (6,5 l) a pridal sa 5%-né paládium na uhlí (16,3 g), po čom nasledoval roztok dusitanu sodného (26 g, 0,377 mol/l, 0,35 ekv.) vo vode (200 ml). Zmes sa potom hydrogenovala počas 1,5 hodiny, kým sa pomocou TLC neukázalo, že reakcia je úplná. Pridal sa roztok 1 mol/l kyseliny chlorovodíkovej (750 ml) a zmes sa premiešavala počas 1 hodiny. Hodnota pH sa nastavila na 5 až 6 prídavkom tuhého hydrogenuhlčitanu sodného (55 g). Tuhé zložky sa odstránili pomocou filtrácie cez Celite, filtráty sa potom odparili, čím sa poskytol olejovitý tuhý zvyšok, ktorý sa rozdelil medzi etylacetát (1,3 l) a vodu (1,3 l). Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala s etylacetátom (2x 0,975 l). Spojené organické fázy sa premyli soľankou (2x 0,65 l) a potom sa vysušili nad síranom sodným. Filtrácia a odparenie poskytli (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-hydroxy-6-[3(*R*)-(3-hydroxy-5-fenyl)pentyl]-2-oxabicyklo[3.3.0]-oktán-3-ón ako žltý olej (311,5 g, 94,8 %).

Príklad 8

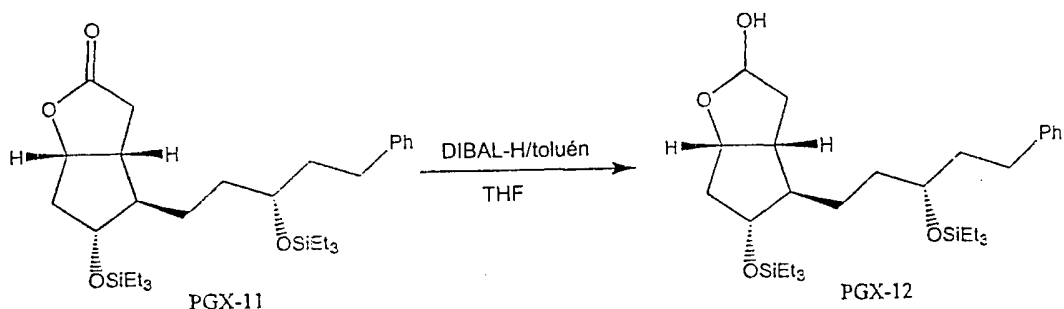
Príprava (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-6-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)pentyl]-7-trietylsilyloxy-2-oxabicyclo[3,3,0]oktán-3-ónu (PGX-11)



PGX-10 (109,7 g, 0,360 mol/l, 1,0 ekv.) sa rozpustil v suchom dimetylformamide (720 ml) pod inertnou atmosférou. Pridali sa imidazol (29,4 g, 0,432 mol/l, 1,2 ekv.) a trietylamín (102,9 ml, 74,69 g, 0,738 mol/l, 2,05 ekv.) a zmes sa potom ochladila na približne 0 °C. Pridal sa trietylchlórsilán (111,2 g, 0,738 mol/l, 2,05 ekv.) počas 15 minút pri menej než 10 °C. Zmes sa ponechala zahriať na laboratórnu teplotu a premiešavala sa počas 2 hodín, kým TLC neukázala, že reakcia bola úplná. Po opätovnom ochladení na 10 °C sa pridali hexán (0,55 l) a voda (1 l) a vrstvy sa oddelili. Vodná fáza sa extrahovala hexánom (1x 0,2 l, 1x 0,1 l) a spojené organické fázy sa potom premyli vodou (2x 0,5 l) a soľankou (2x 0,5 l). Vysušenie nad síranom horečnatým, filtrácia a odparenie za vákua poskytl (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-6-[3(*R*)-(5-fenyl-trietylsilyloxy)pentyl]-7-trietylsilyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]-oktán-3-ón ako žltý olej (187, 4 g, 97,6 %).

Príklad 9

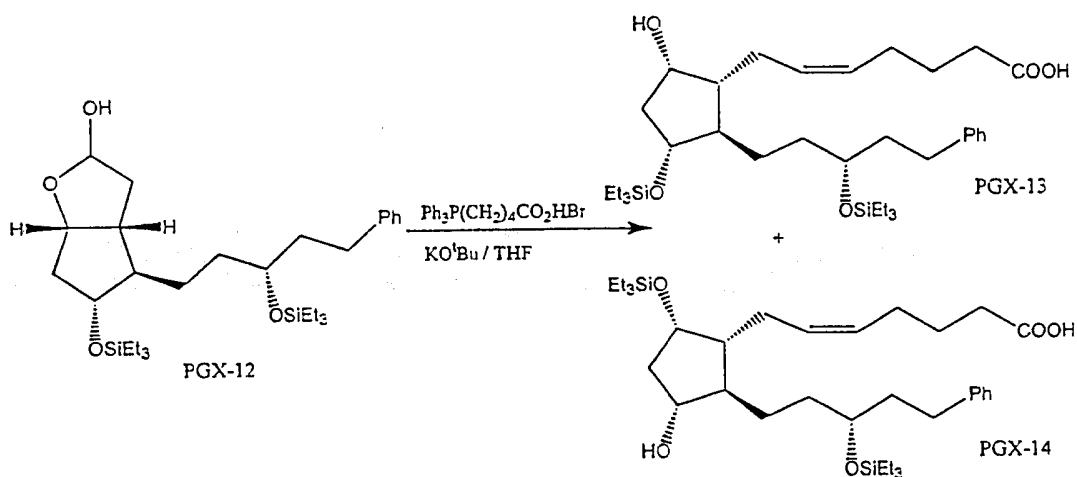
Príprava (1*S*,3*RS*,5*R*,6*R*,7*R*)-6-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)pentyl]-7-trietylsilyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]oktán-3-olu (PGX-12)



PGX-11 (186,8 g, 0,3505 mol/l, 1,0 ekv.) sa rozpustil v suchom tetrahydrofuráne (1,86 l) pod inertnou atmosférou a roztok sa ochladil na menej než -70 °C. Do reakčnej zmesi sa pridal diizobutylalumíniumhydrid (1,1 mol/l v toluénovom roztoku, 701 ml, 0,7711 mol/l, 2,2 ekv.) pričom sa udržiavala teplota pod -70 °C. Zmes sa potom premiešavala pri tejto teplote počas 2 hodín, kým sa neukázalo, že reakcia bola podľa TLC úplná. Pridal sa metanol (132 ml) a zmes sa ponechala zahriať na -5 °C pred pridaním vody (2 l), po čom nasledovalo okyslenie na pH 3 s 2 mol/l vodným roztokom hydrosíranu sodného (1,54 l, 8,8 ekv.). Pridal sa etylacetát (0,66 l) a vrstvy sa ponechali rozdeliť. Vodná fáza sa extrahovala etylacetátom (1x 0,26 l, 1x 0,13 l) a spojené organické fázy sa potom premyli vodou (2x 1,3 l) a soľankou (2x 1,3 l). Vysušenie nad síranom horečnatým a odparenie za vákua poskytli (1*S*,3*RS*,5*R*,6*R*,7*R*)-6-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)-pentyl]-7-trietylsilyloxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktán-3-ol ako takmer bezfarebný olej (182,5 g).

Príklad 10

Príprava kyseliny (Z)-7-{{(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-hydroxy-2-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)-pentyl]-3-(trietylsilyloxy)cyklopentyl}-5-hepténovej (PGX-13) a kyseliny (Z)-7-{{(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-2-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)pentyl]-5-etylsilyloxy)cyklopentyl}-5-hepténovej (PGX-14)



(4-Karboxybutyl)-trifenylfosfóniombromid (459,0 g, 1,0353 mol/l, 3,0 ekv.) bol suspendovaný v suchom tetrahydrofuráne (1,84 l) pod inertnou atmosférou a zmes sa ochladila na 0 °C. 1,07 mol/l Potom sa pridal *terc*-butoxid draselný v

tetrahydrofuránovom roztoku (1,806 l, 1,93 mol/l, 5,6 ekv.) počas 60 minút pri 0 °C. Po úplnom pridaní sa reakčná zmes ponechala zahriať sa na približne 20 °C a premiešavala sa počas 1 hodiny pred opätovným ochladením na 0 °C. Potom sa pri tejto teplote pridal roztok PGX-12 (184,6 g, 0,3451 mol/l, 1,0 ekv.) v tetrahydrofuráne (0,27 l). Zmes sa ponechala zahriať sa na laboratórnu teplotu a premiešavala sa počas 75 minút, kým TLC neukázala, že reakcia bol úplná. Po opätovnom ochladení na 0 °C sa reakcia zastavila pridaním vody (3 l) a potom sa zmes okyslila na pH 5 5%-ným vodným roztokom kyseliny citrónovej (1,6 l). Produkt sa extrahoval do etylacetátu (1x 1,0 l, 2x 0,4 l) a spojené organické fázy sa potom premyli soľankou (2x 0,7 l). Vysušenie nad síranom horečnatým, filtrácia a odparenie za vákua poskytli zmes kyseliny (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-hydroxy-2-[3(R)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)pentyl]-3-(trietylsilyloxy)cyklopentyl]-5-hepténovej a kyseliny (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-hydroxy-2-[3(R)-(5-fenyl-3-trietyl-silyloxy)pentyl]-5-(trietylsilyloxy)-cyklopentyl]-5-hepténovej ako žltý olej (461,7 g). Tento surový produkt, ktorý obsahuje trifenyľfosfínoxid ako vedľajší produkt, bol použitý bez čistenia v nasledujúcom kroku syntézy.

Poznámka:

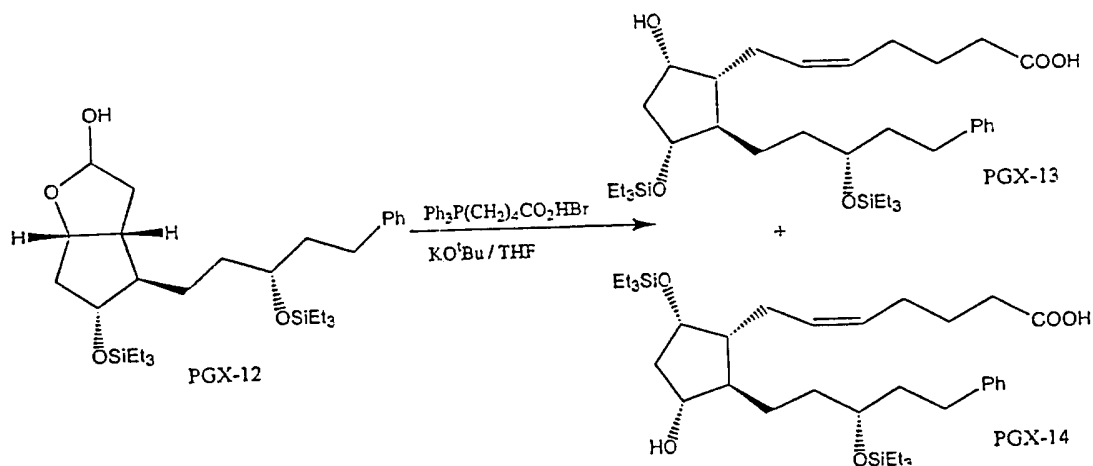
Množstvo (4-karboxybutyl)-trifenyľfosfóniumbromidu použité vo vyššie uvedenej reakcii je 3,0 ekvivalenty vzhľadom na množstvo použitého východiskového materiálu PGX-12. Aby sa generoval ylid a karboxylátová soľ, zmes sa opracuje s 5,6 ekvivalentmi *tert*-butoxidu draselného. Mierny deficit v množstve *tert*-butoxidu draselného použitého vzhľadom na (4-karboxybutyl)-trifenyľfosfónium-bromid (požadované 2,0 ekvivalenty; použité 1,87 ekvivalenty) je použitý úmyselne na zabezpečenie toho, že všetok *tert*-butoxid draselný sa spotrebuje a nie je prítomný počas reakcie s laktolom.

Avšak sa zistilo, že môžu byť použité 2,15 ekvivalenty (4-karboxybutyl)-trifenyľfosfóniumbromidu a 4,0 ekvivalenty *tert*-butoxidu draselného vzhľadom na množstvo laktolového východiskového materiálu PGX-12. To vedie výhodne k lepšej konverzii PGX-12 na PGX-13/PGX-14. To je ilustrované v Príklade 10a:

Príklad 10a

Príprava kyseliny (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-hydroxy-2-[3(R)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)-cyklopentyl]-5-hepténovej (PGX-13) a

kyseliny (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-hydroxy-2-[3(R)-(5-fenyl-3-trietyl-silyloxy)pentyl]-5-(trietylsilyloxy)cyklopentyl]-5-hepténovej (PGX-14)

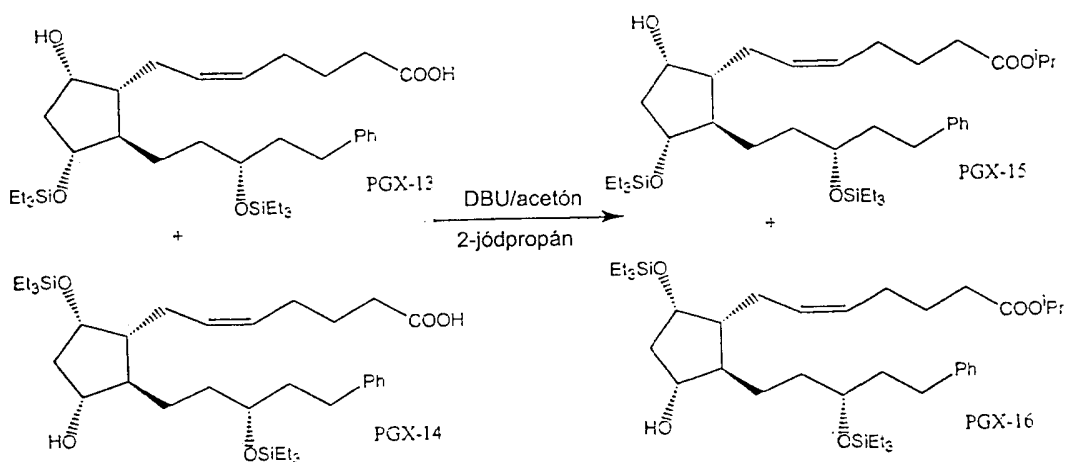


(4-Karboxybutyl)-trifenylfosfóniumbromid (965,5 g, 2,18 mol/l, 2,15 ekv.) bol suspendovaný v suchom tetrahydrofuráne (4,4 l) pod inertnou atmosférou a zmes sa ochladila na 0 °C. 0,98 mol/l Potom sa pridal *tert*-butoxid draselný v tetrahydrofuránovom roztoku (4,135 l, 4,05 mol/l, 4,0 ekv.) počas 60 minút pri 0 °C. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes ponechala zahriať na približne 20 °C a premiešavala sa počas 1 hodiny pred opätovným ochladením na 0 °C. Potom sa pridal roztok PGX-12 (542,3 g, 1,013 mol/l, 1,0 ekv.) v tetrahydrofuráne (1 l) pri tejto teplote. Zmes sa ponechala zahriať na laboratórnu teplotu a premiešavala sa počas 60 minút, kým TLC neukázala, že reakcia bola úplná. Po opätovnom ochladení na 0 °C sa reakcia zastavila prídavkom vody (8,6 l) a potom sa zmes okyslila na pH 5 s 5%-ným vodným roztokom kyseliny citrónovej (4,5 l). Produkt sa extrahoval do etylacetátu (1x 3 l, 2x 1,2 l) a spojené organické fázy sa potom premyli soľankou (2x 2 l). Vysušenie nad síranom horečnatým, filtrácia a odparenie za vákuua poskytli zmes kyseliny (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-5-hydroxy-2-[3(R)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)-pentyl]-3-(trietylsilyloxy)cyklopentyl]-5-hepténovej a kyseliny (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3-hydroxy-2-[3(R)-(5-fenyl-3-trietyl-silyloxy)pentyl]-5-(trietylsilyloxy)cyklopentyl]-5-hepténovej ako žltý olej (1095,6 g). Tento surový produkt, ktorý obsahuje trifenyl-

fosfínoxid ako vedľajší produkt, bol použitý bez čistenia v nasledujúcom kroku syntézy.

Príklad 11

Príprava izopropyl-(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-hydroxy-2-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)-pentyl]-3-(trietylsilyloxy)-cyklopentyl]-5-heptenoátu (PGX-15) a izopropyl-(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-hydroxy-2-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)pentyl]-5-(trietylsilyloxy)cyklopentyl]-5-heptenoátu (PGX-16)

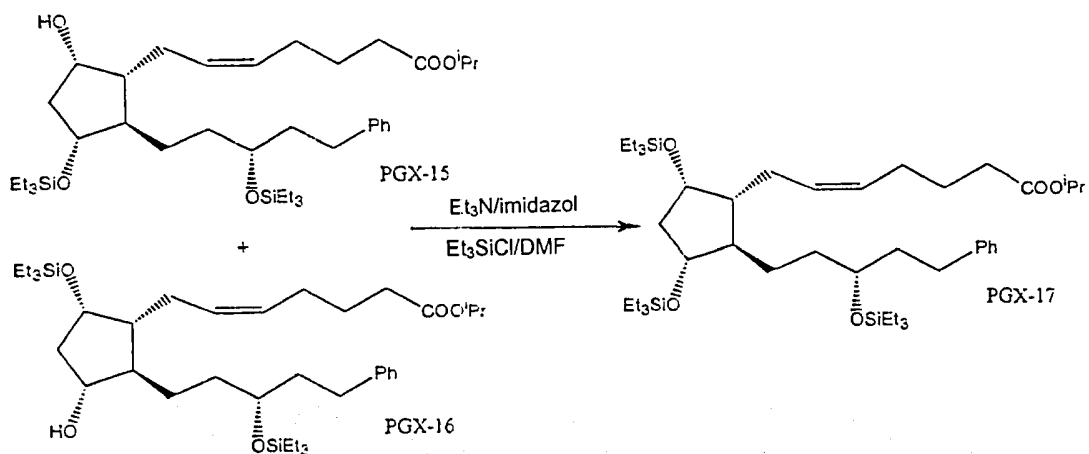


Zmes PGX-13/14 (461,1 g, s predpokladaným obsahom 0,3446 mol/l, 1,0 ekv.) sa rozpustila v acetóne (2,13 l) pod inertnou atmosférou a pri teplote okolia sa pridala suchý 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én (DBU) (290,1 ml, 1,94 mol/l, 5,63 ekv.). Po premiešavaní počas približne 15 minút sa pridala 2-jódpropán (329,7 g, 1,94 mol/l, 5,63 ekv.) a zmes sa potom premiešavala počas 16 hodín pri okolitej teplote. TLC ukázala, že reakcia bola neúplná. Pridalo sa dodatočné množstvo DBU (19,1 ml, 0,1275 mol/l, 0,37 ekv.), po čom nasledoval po 20 minútach 2-jódpropán (21,7 g, 0,1275 mol/l, 0,37 ekv.). Po premiešavaní počas 4,5 hodiny pri okolitej teplote sa podľa TLC ukázalo, že reakcia bola úplná. Väčšina acetónu (asi 1,72 l) sa odparila za vákua a zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát (0,67 l) a 3%-ný vodný roztok kyseliny citrónovej (1,6 l). Organická vrstva sa oddelila a vodná vrstva sa okyslila na pH 6 dodatočným množstvom 3%-ného vodného roztoku kyseliny citrónovej (0,72 l) a potom sa reextrahovala etylacetátom (2x 0,33 l). Spojené organické fázy sa premyli 3%-ným vodným roztokom kyseliny citrónovej (2x 0,8 l),

5%-ným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2x 0,8 l) a nasýtenou soľankou (2x 1,6 l). Po vysušení nad síranom horečnatým, po ktorom nasledovala filtrácia, sa rozpúšťadlo odparilo a ku zvyšku sa pridal heptán (1,0 l) a etylacetát (80 ml). Zmes sa ochladila na -20 °C a prudko sa pretrepala. Po 30 minútach pri 20 °C sa vyzrážaná tuhá látka odfiltrovala a premyla na filtri zmesou heptán:etylacetát 9:1 (6x 200 ml). Odparenie filtrátov za vákua poskytlo žltý olej. Pridal sa heptán (600 ml) a roztok sa ochladil na -20 °C. Po 30 minútach sa zrazenina odfiltrovala a premyla na filtri heptánom (3x 100 ml). Filtrát sa odparil za vákua, čím poskytol zmes izopropyl-(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-hydroxy-2-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)-pentyl]-3-(tri-etylsilyloxy)cyklopentyl]-5-heptenoátu a izopropyl-(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-hydroxy-2-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)-pentyl]-3-(tri-etylsilyloxy)cyklopentyl]-5-heptenoátu ako žltý olej (238,4 g).

Príklad 12

Príprava izopropyl-(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-bis(trietylsilyloxy)-2-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)pentyl]cyklopentyl)-5-heptenoátu (PGX-17)

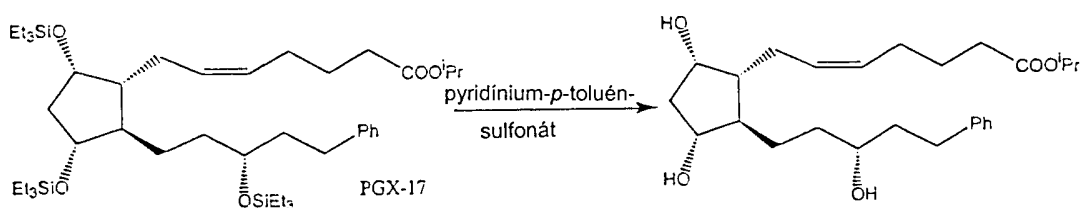


Zmes PGX-15/16 (237,79 g, predpokladaný obsah 0,344 mol/l) sa rozpustila v suchom dimetylformamide (700 ml) pod inertnou atmosférou. Pridal sa imidazol (14,04 g, 0,206 mol/l, 0,6 ekv.) a trietylamin (50,3 ml, 0,361 mol/l, 1,05 ekv.) a zmes sa ochladila na približne 0 °C. Potom sa pridal trietylchlórsilán (60,6 ml, 54,4 g, 0,361 mol/l, 1,05 ekv.) a zmes sa ponechala zahriať na teplotu okolia. Premiešavanie pokračovalo počas 2 hodín, kým sa podľa TLC neukázalo, že reakcia bola úplná. Reakčná zmes sa potom rozdelila medzi heptán (1,07 l) a vodu

(2,67 l). Po oddelení sa vodná fáza ďalej extrahovala heptánom (2x 0,27 l). Spojené organické fázy sa premyli vodou (2x 1,3 l) a potom nasýtenou soľankou (2x 1,3 l). Po vysušení nad síranom horečnatým, po ktorom nasledovala filtrácia, sa rozpúšťadlo odparilo za vákua, čím sa poskytol surový produkt (235,0 g) ako hustý žltý olej. Tento sa rozpustil v heptáne (90 ml) a čistil sa pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli (352,5 g) eluovaním heptánom a potom zmesou heptán:etylacetát 95:5. Relevantné frakcie boli spojené a rozpúšťadlo sa odparilo za vákua, čím sa poskytol izopropyl-(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-bis(trietylsilyloxy)-2-[3(*R*)-(5-fenyl-3-trietylsilyloxy)pentyl]cyklopentyl}-5-heptenoát ako blede žltý olej (210,5 g).

Príklad 13

Príprava izopropyl-(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[3(*R*)-(3-hydroxy-5-fenyl)pentyl]cyklopentyl}-5-heptenoátu (Latanoprost)



PGX-17 (0,504 g, 0,65 mmol) bol navážený do 50 ml banky s okrúhlym dnom vybavenej magnetickým miešadlom. Pridal sa acetón (6,5 ml) a výsledný bezfarebný roztok sa uskladnil pri laboratórnej teplote pod jemným prúdom argónu.

Pripravil sa roztok pyridínium-*p*-toluénsulfonátu (Aldrich, 13 mg) vo vode (0,9 ml) a pridal sa do reakčného roztoku. Výsledná biela kalná suspenzia sa uskladnila pri laboratórnej teplote pod prúdom argónu. Zmes sa vyčírila po asi 20 minútach, čím sa poskytol bezfarebný roztok. TLC po 3 hodinách indikovala úplnú konverziu na požadovaný produkt. Premiešavanie bolo potom zastavené a reakčná zmes sa skoncentrovala za zníženého tlaku, čím sa odstránil acetón. Zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát (10 ml) a nasýtený roztok NaCl (15 ml). Organická fáza sa oddelila a vodná vrstva sa extrahovala ďalším etylacetátom (2x 7,5 ml). Spojené organické extrakty sa premyli nasýteným roztokom NaCl (2x 10 ml), vysušili sa

nad MgSO_4 (0,5 g) a odparila sa do sucha za zníženého tlaku. Surový produkt bol získaný ako bezfarebný olej.

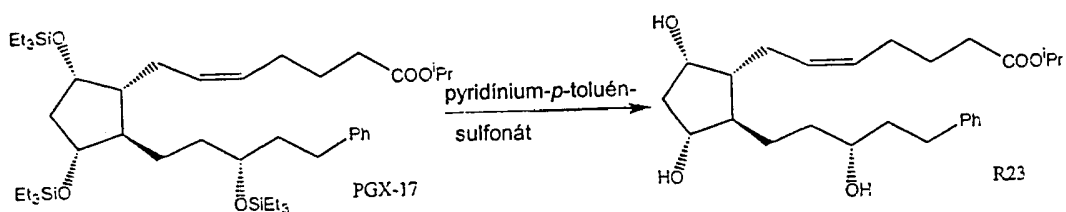
Surový produkt sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chromatografie. Rýchla kolóna bola pripravená použitím silikagélu 60 (6 g) a zmesi hexánová frakcia/EtOAc (1:1) ako eluenta. Surový produkt (7 mg sa odobralo ako retenčná vzorka) sa rozpustil v eluente (2 ml) a nadávkovo sa do kolóny. Kolóna sa potom eluovala zmesou hexánová frakcia/EtOAc nasledujúcim spôsobom:

Hexánová frakcia/EtOAc	1:1	50 ml
	1:2	150 ml
	1:3	80 ml

Frakcie, ktoré obsahujú čistý produkt boli spojené a odparili sa do sucha za zníženého tlaku. Získal sa čistý produkt ako bezfarebný viskózný olej, ktorý bol vysušený za vysokého vákuua (0,01 kPa) do konštantnej hmotnosti (0,251 g, výtazok 89,3 %).

Príklad 13a

Príprava izopropyl-(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[3(*R*)-(3-hydroxy-5-fenyl)-pentyl]cyklopentyl)-5-heptenoátu (Latanoprost, R23)



PGX-17 (170,0 g, 0,219 mol/l) sa rozpustil v acetóne (1,9 l) pod inertnou atmosférou a pridal sa roztok pyridínium-*p*-toluénsulfonátu (4,52 g, 18,0 mmol, 0,08 ekv.) vo vode (0,3 l). Výsledná zmes sa premiešavala pri okolitej teplote počas 3 hodín, kým TLC ukázala, že reakcia bola úplná. Po odparení organických prchavých látok sa zvyšok pridal do zmesi etylacetátu (2,1 l) a soľanky (2 l). Vrstvy sa oddelili a vodná fáza sa ďalej extrahovala etylacetátom (1 l). Organické fázy boli spojené a premyli sa soľankou (0,5 l). Odparenie za vákuua poskytlo bledo žltý olej (166,4 g). Tento sa rozpustil v zmesi hexán:etylacetát 1:1 (0,25 l) a čistil sa pomocou

chromatografie na silikagéli (1,87 kg) eluovaním zmesou hexán:etylacetát (1:1 potom 1:2 potom 1:3). Relevantné frakcie boli spojené a odparili sa, čím sa poskytol takmer bezfarebný olej (78,0 g). Tento bol ďalej čistený pomocou izokratickej preparatívnej HPLC na silikagélovej kolóne eluovaním zmesou heptán (88 až 95 %):metanol/izopropanol (1/2) (5 až 12 %). Odparenie relevantných spojených frakcií poskytlo izopropyl-(Z)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[3(*R*)-(3-hydroxy-5-fenyl)-pentyl]cyklopentyl}-5-heptenoát (latanoprost) ako takmer bezfarebný olej (50,2 g, 53,0 %).

Príklad 13b

HPLC čistenie latanoprostu

HPLC čistenie latanoprostu bolo uskutočnené použitím Waters^{RTM} Spherisorb siligélovej kolóny. Izokratický eluentový systém obsahoval uhl'ovodík a alkohol v objemových percentuálnych rozsahoch 88 až 98 % a 2 až 12 %. Použitými uhl'ovodíkmi boli *n*-hexán, hexánová frakcia, *n*-heptán alebo heptánová frakcia. Použité alkoholy boli izopropanol, etanol alebo metanol, buď samostatne alebo v kombinácii v pomeroch 1:1 až 3:1.

Výsledky typických HPLC analýz použitím vyššie uvedeného eluentového systému sú uvedené nižšie :

Produkt	Množstvo	
	Analýza 1	Analýza 2
Latanoprost	99,89%	99,83%
15(<i>S</i>)- <i>cis</i> -izomér	0,08%	0,09%
15(<i>S</i>)- <i>trans</i> -izomér	0,03%	0,07%
15(<i>R</i>)- <i>trans</i> -izomér	nedetegované	nedetegované

Teda vidno, že vyššie uvedený rozpúšťadlový systém dosahuje čistotu latanoprostu väčšiu než 99,8% a množstvá nežiadúcich izomérov sú všetky menej než 0,1 %.

Príklad 13c

HPLC Separácia latanoprostu a izomérov

HPLC separácie latanoprostu boli uskutočnené použitím Waters^{RTM} Spherisorb silikagélovej kolóny. Izokratický eluentový systém obsahoval uhľovodík. alkohol:acetonitril v objemových percentuálnych pomeroch 90 až 96 %: 2 až 6 %: 2 až 4 %. Použité uhľovodíky boli *n*-hexán, hexánová frakcia, *n*-heptán alebo heptánová frakcia. Použité alkoholy boli buď izopropanol alebo etanol.

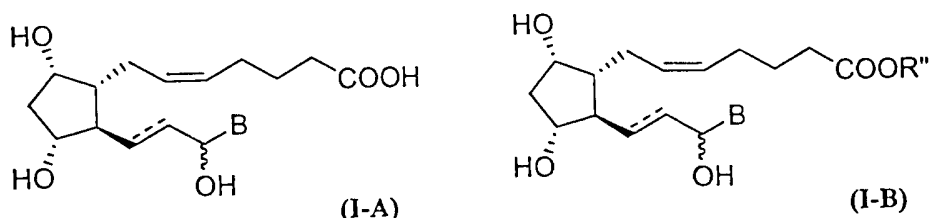
Nasledujúce výsledky sú uvedené pre HPLC separáciu latanoprostu použitím ako eluenta zmesi heptán:izopropanol:acetonitril v pomeroch objemových percent 93 % : 4 % : 3 %. Relatívne retenčné časy latanoprostu a 15(S)-*cis*-, 15(S)-*trans*- a 15(R)-*trans*-izomérov sú uvedené nižšie:

Produkt	Relatívny retenčný čas
Latanoprost	1,00
15 (S)- <i>cis</i> - izomér	0,95
15 (S)- <i>trans</i> - izomér	1,13
15 (R)- <i>trans</i> - izomér	1,23

Vyššie uvedené výsledky ukazujú, že vynikajúci stupeň separácie latanoprostu od nežiadúcich izomérov môže byť dosiahnutý použitím eluentového systému, ktorý zahŕňa acetonitril. Podobné výsledky boli dosiahnuté s Fenomenex^{RTM} Luna Cyano a Fenomenex^{RTM} Luna Silica kolónami. Použitím tohto postupu je možné dosiahnuť latanoprost, ktorý je v podstate čistý, alebo je úplne bez doteraz obtiažne odstrániteľných izomérov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy prostaglandínov a ich analógov všeobecného vzorca I-A alebo I-B

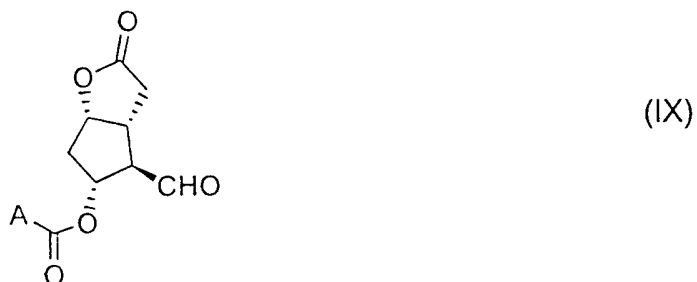


kde

A znamená C_6 až C_{10} aryl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z (i) halogénu, (ii) C_1 až C_6 alkylu a (iii) nesubstituovaného C_6 až C_{10} arylu;

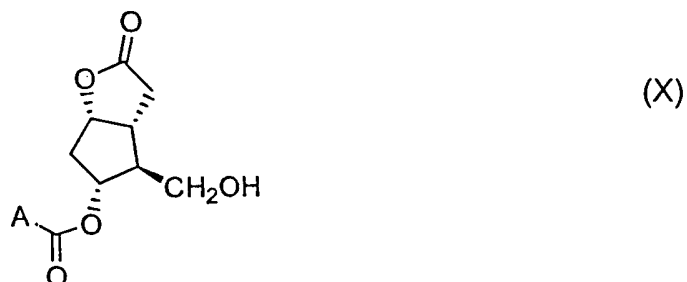
B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C_1 až C_6 alkylu, (ii) C_7 až C_{16} aralkylu, kde arylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná s jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu a CF_3 a (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C_6 až C_{10} arylovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu alebo CF_3 ; a R'' znamená C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo C_3 až C_8 cykloalkylovú skupinu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje nasledujúce kroky:

(1) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IX



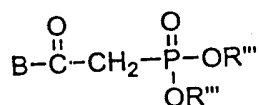
kde A je určené vyššie,

ktoré zahŕňa podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca X



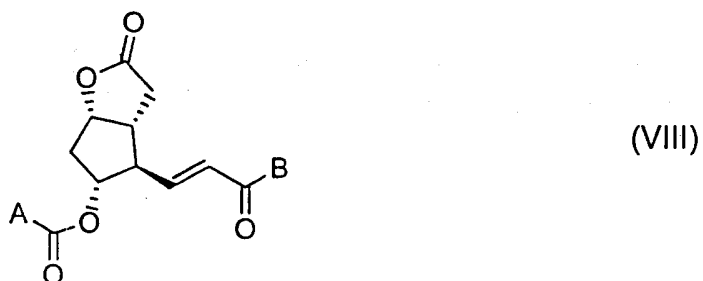
oxidačnej reakcii v prítomnosti katalytického množstva stabilného organického nitroxylvého radikálu,

(2) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IX určeného vyššie reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca

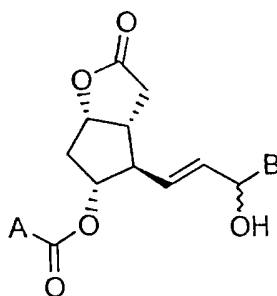


kde B je určené vyššie a každý R''' je rovnaký alebo rôzny a každý znamená C₁ až C₆ alkylovú skupinu,

pričom táto reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti chloridu lítneho a organickej zásady, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca VIII

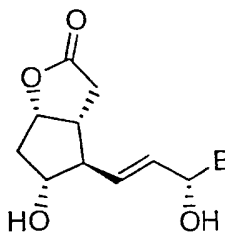


(3) redukované oxoskupiny bočného reťazca zlúčeniny všeobecného vzorca VIII redukčným činidlom, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca VII



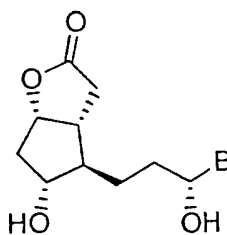
(VII)

(4) odstránenie ochrannej skupiny hydroxylovej skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca VII, čím sa vytvorí zodpovedajúca hydroxy-substituovaná zlúčenina všeobecného vzorca VI



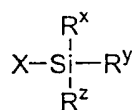
(VI)

(5) keď prerušovaná čiara v zlúčenine všeobecného vzorca I-A alebo I-B chýba: uskutoční sa hydrogenácia dvojitej väzby zlúčeniny všeobecného vzorca VI, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca VI-A

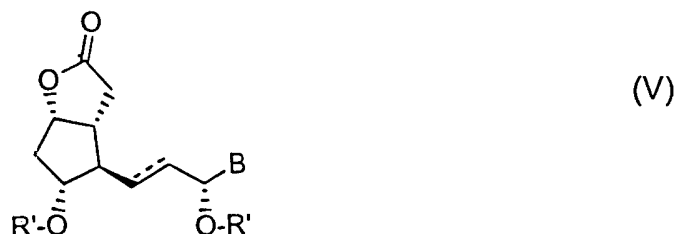


(VI-A)

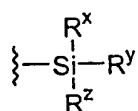
(6) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca VI alebo VI-A reakcii so silylačným reakčným činidlom vzorca



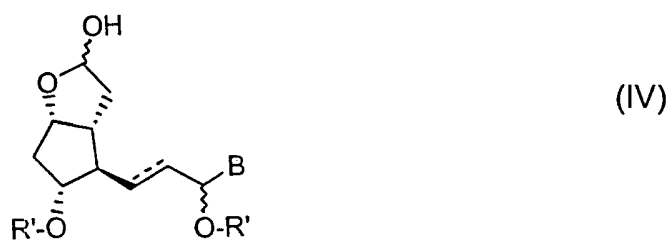
kde R^x , R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C_1 až C_6 alkyl, C_6 až C_{10} aryl alebo C_7 až C_{16} aralkyl, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca V



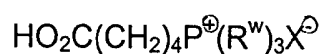
kde R' znamená



(7) redukciu laktónovej oxoskupiny zlúčeniny všeobecného vzorca V, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca IV

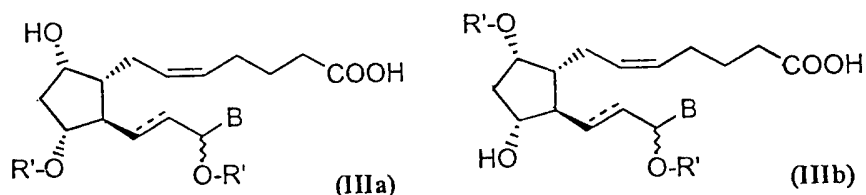


(8) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IV Wittigovej reakcii s ylidom, pričom sa tento ylid vytvorí reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca

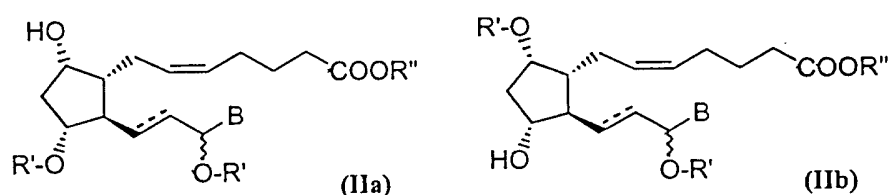


so silnou zásadou, kde R^w znamená C_1 až C_6 alkyl alebo C_6 až C_{10} aryl a X znamená F, Cl, Br alebo I,

čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb alebo ich zmes



(9) pre zlúčeniny všeobecného vzorca I-B: podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb alebo ich zmesi, reakcii s alkylhalogenidom všeobecného vzorca R''-Hal, kde R'' je určené vyššie a "Hal" znamená chlór, bróm alebo jód, v prítomnosti DBU [1,8-diaza-bicyklo(5.4.0)undec-7-én], čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca IIa alebo IIb

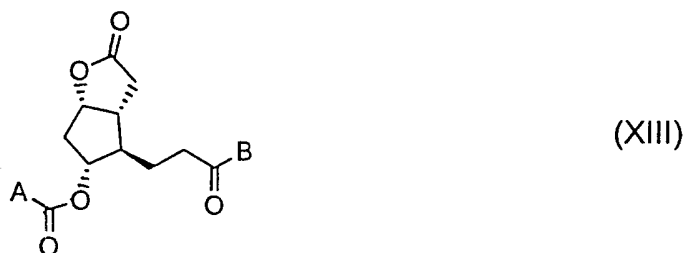


alebo ich zmes; a

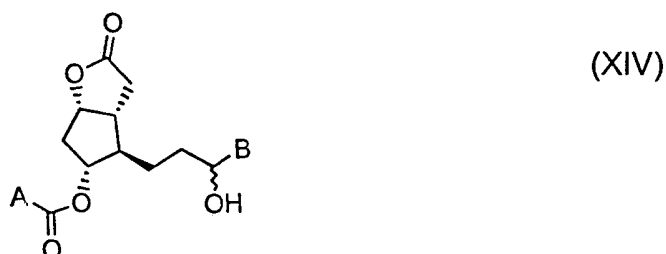
(10) odstránenie ochranných skupín: (a) zo zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb alebo ich zmesi, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca I-A, alebo (b) zo zlúčeniny všeobecného vzorca IIa alebo IIb alebo ich zmesi, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca I-B.

2. Spôsob podľa nároku 1 na prípravu prostaglandínov a ich analógov všeobecného vzorca I-B, kde prerušovaná čiara je neprítomná, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje uskutočnenie krokov (1) a (2) určených v nároku 1, a uskutočnenie nasledujúcich krokov (3'), (4') a (5'):

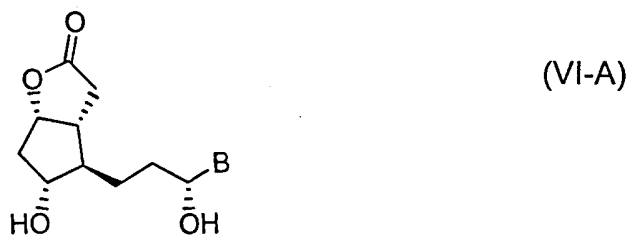
(3') podrobenie dvojitej väzby zlúčeniny všeobecného vzorca VIII hydrogenačnej reakcii, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XIII



(4') redukcii oxoskupiny bočného reťazca zlúčeniny všeobecného vzorca XIII, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XIV



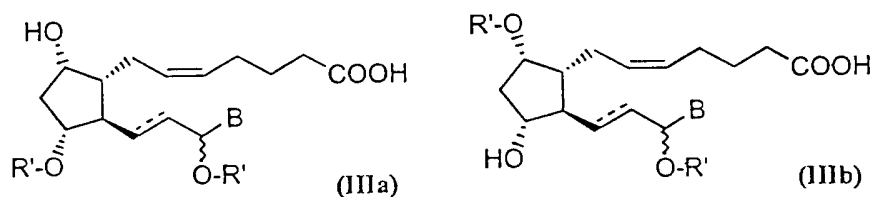
(5') deprotekcii hydroxylovej skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca XIV, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca VI-A



a

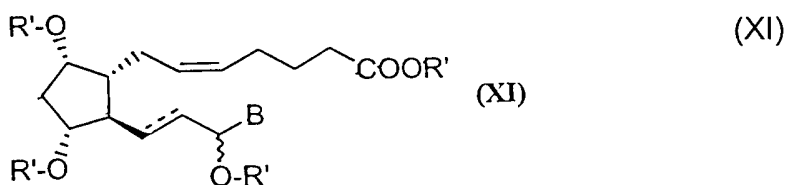
podrobenie vyššie uvedenej zlúčeniny všeobecného vzorca VI-A reakčným krokom (6), (7), (8), (9) a (10) určeným v nároku 1.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2 na prípravu prostaglandínov a ich analógov všeobecného vzorca I-A alebo I-B, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb alebo ich zmesi spôsobom podľa nároku 1 alebo nároku 2

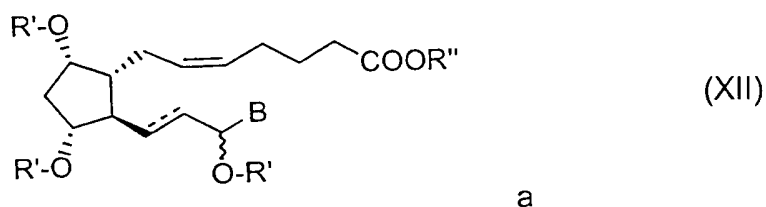


a ďalej zahŕňa nasledujúce kroky:

(9a) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb alebo ich zmesi, reakcii najmenej s jedným molovým ekvivalentom silylačného reakčného činidla, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XI

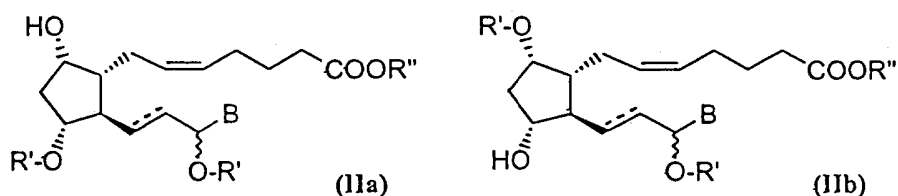


(10a) pre zlúčeniny všeobecného vzorca I-B: podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca XI transesterifikačnej reakcii s alkoholom všeobecného vzorca R''-OH, kde R'' znamená C₁ až C₆ alkyl alebo C₃ až C₈ cykloalkyl voliteľne v prítomnosti slabo kyslého katalyzátora, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XII



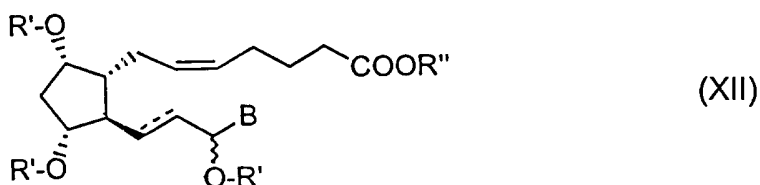
(11a) odstránenie ochranných skupín R' buď a) zo zlúčeniny všeobecného vzorca XI, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca I-A alebo b) zo zlúčeniny všeobecného vzorca XII, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca I-B.

4. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I-B, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje uskutočnenie krokov (1) až (9) určených v nároku 1 alebo nároku 2, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca IIa alebo IIb alebo ich zmes



a ďalej zahrnuje nasledujúce kroky:

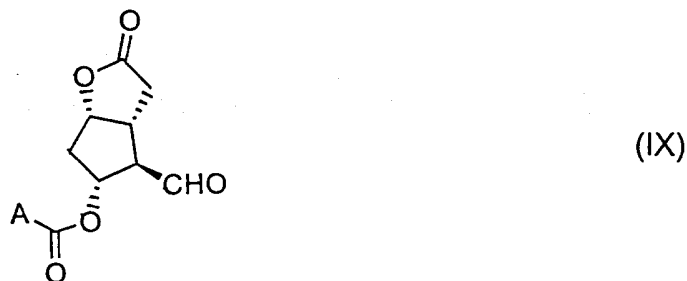
(10b) podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IIa alebo IIb alebo ich zmesi, reakcii najmenej s jedným molovým ekvivalentom silylačného reakčného činidla, čím sa vytvorí zlúčenina všeobecného vzorca XII



a

(11b) odstránenie ochranných skupín R'.

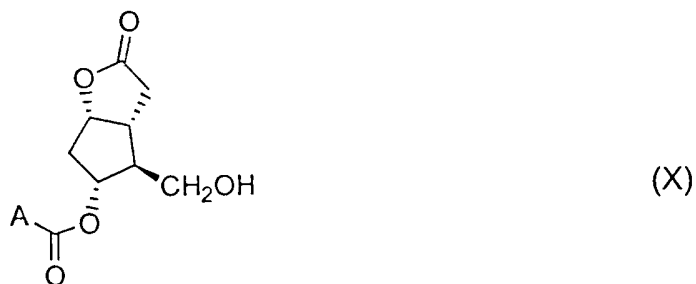
5. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca IX



kde

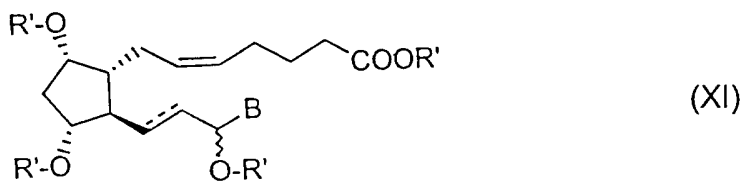
A znamená C₆ až C₁₀ aryl, ktorý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z (i) halogénu, (ii) C₁ až C₆ alkylu a (iii) nesubstituovaného C₆ až C₁₀ arylu,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca X

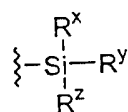


oxidačnej reakcii v prítomnosti katalytického množstva stabilného organického nitroxylového radikálu.

6. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca XI

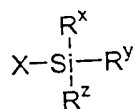


kde skupiny R' sú rovnaké a každá znamená substituent všeobecného vzorca



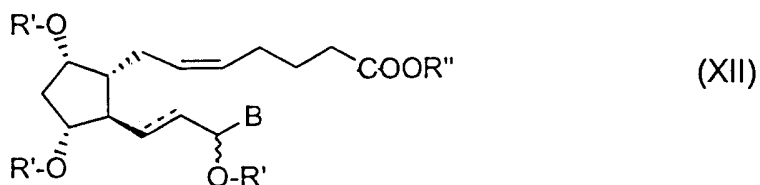
kde R^x, R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C₁ až C₆ alkyl, C₆ až C₁₀ aryl alebo C₇ až C₁₆ aralkyl;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb, alebo ich zmesi, s najmenej molovým ekvivalentom silylačného reakčného činidla všeobecného vzorca



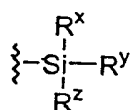
kde R^x, R^y a R^z sú určené vyššie a X znamená F, Cl, Br alebo I.

7. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca XII



kde

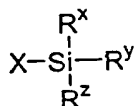
každý R' je výhodne rovnaký a každý znamená substituent všeobecného vzorca



kde R^x, R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C₁ až C₆ alkyl, C₆ až C₁₀ aryl alebo C₇ až C₁₆ aralkyl; a

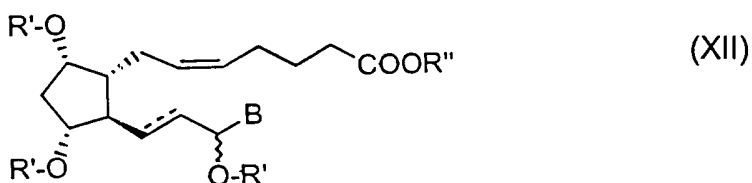
R'' znamená C₁ až C₆ alkyl alebo C₃ až C₈ cykloalkyl,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca IIa alebo IIb alebo ich zmesi, reakcii najmenej s jedným molovým ekvivalentom silylačného reakčného činidla všeobecného vzorca



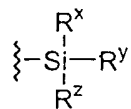
kde R^x, R^y a R^z sú určené vyššie a skupina X znamená F, Cl, Br alebo I.

8. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca XII



kde

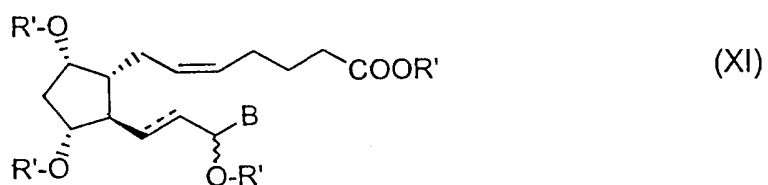
každý R' je výhodne rovnaký a každý znamená substituent všeobecného vzorca



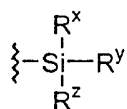
kde R^x , R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C_1 až C_6 alkyl, C_6 až C_{10} aryl alebo C_7 až C_{16} aralkyl; a

R'' znamená C_1 až C_6 alkyl alebo C_3 až C_8 cykloalkyl;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca XI



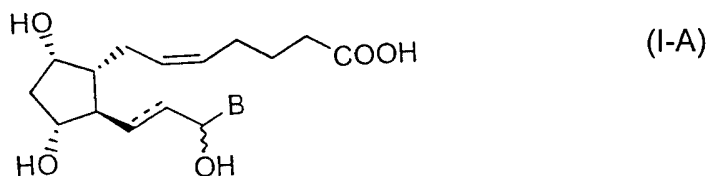
kde skupiny R' sú výhodne rovnaké a každá znamená substituent všeobecného vzorca



kde R^x , R^y a R^z sú rovnaké alebo rôzne a každý nezávisle znamená C_1 až C_6 alkyl, C_6 až C_{10} aryl alebo C_7 až C_{16} aralkyl;

transesterifikačnej reakcii s alkoholom všeobecného vzorca $R''-OH$, kde R'' znamená C_1 až C_6 alkyl alebo C_3 až C_8 cykloalkyl.

9. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I-A

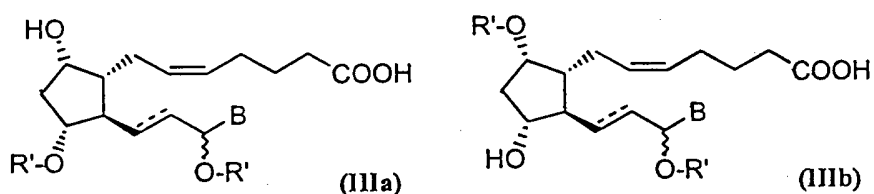


kde

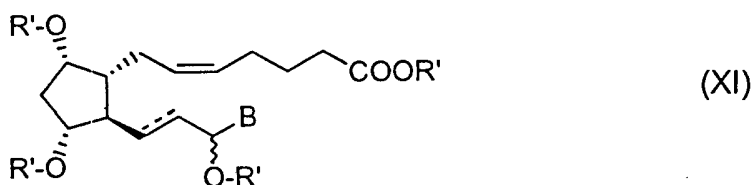
B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C_1 až C_6 alkylu, (ii) C_7 až C_{16} aralkylu, kde arylóvá skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu a CF_3 a (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C_6 až C_{10} arylóvú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu alebo CF_3 ;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje odstránenie silylovej ochrannej skupiny R' , zo zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z:

(i) zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa, IIIb alebo ich zmesi

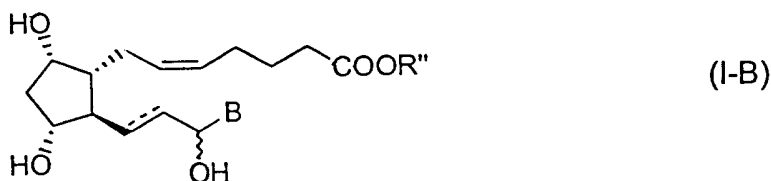


(ii) zlúčeniny všeobecného vzorca XI



kde B a R' sú určené v niektorom z predchádzajúcich nárokov.

10. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I-B

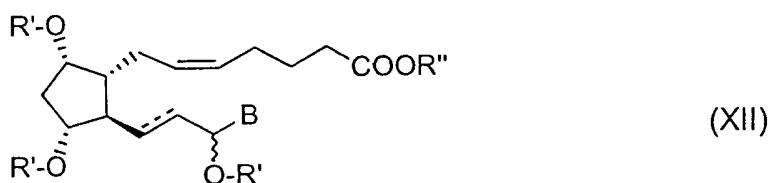


kde

B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C₁ až C₆ alkylu, (ii) C₇ až C₁₆ aralkylu, kde aryllová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu a CF₃ a (iii) -(CH₂)_nOR^a, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C₆ až C₁₀ aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁ až C₆ alkylu, halogénu alebo CF₃; a

R'' znamená, C₁ až C₆ alkyl alebo C₃ až C₈ cykloalkyl;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje odstránenie silylovej ochrannej skupiny R' zo zlúčeniny všeobecného vzorca XII



kde B a R'' sú určené vyššie.

11. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že oxidačná reakcia sa uskutočňuje pomocou elektro-oxidácie.

12. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že oxidačná reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti najmenej jedného molu spolu-oxidačného činidla vybraného zo skupiny pozostávajúcej z kyseliny *m*-chlórperbenzoovej, solí kovov s vysokým mocenstvom, brómnanu sodného, chlórnanu sodného alebo vápenatého, *N*-chlór-sukcínimidu alebo zlúčenín jódu s vysokým mocenstvom, ako je napríklad [bis(acetoxy)]jód]benzén.

13. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že nitroxylový radikál je úplne α -substituovaný piperidín-1-oxyradikál, ako napríklad TEMPO voľný radikál.

14. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že redukčné činidlo je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z komplexu borán-dimetylsulfid, tri-sek-butylobórhydridu lítneho a bórhydridu sodného.

15. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti chirálneho oxazaborolidínového katalyzátora (Coreyov katalyzátor), čím sa vytvorí samostatný enantiomér zlúčeniny všeobecného vzorca VII.

16. Spôsob podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že chirálnym oxazaborolidínovým katalyzátorom je (*R*)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1*H*,3*H*-pyrol[1,2*c*] [1,3,2]oxazaborol.

17. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok odstránenie ochrannej skupiny hydroxylu, čím sa pripraví zlúčenina všeobecného vzorca VI, sa uskutočňuje v prítomnosti zásady vybranej zo skupiny pozostávajúcej z K_2CO_3 , Na_2CO_3 a Li_2CO_3 .

18. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrogenačná reakcia sa uskutočňuje pomocou katalytickej hydrogenácie v prítomnosti katalyzátora, ktorý zahrnuje paládium, platínu alebo ródium voliteľne v prítomnosti dusitanu sodného.

19. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že silylačné reakčné činidlo je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z trimetylsilylchloridu, trietylsilylchloridu a *tert*-butyldimetylsilylchloridu.

20. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že redukčným činidlom v kroku (7) je di-*izo*-butylalumíniumhydrid.

21. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že odstránenie ochranných skupín R' sa uskutočňuje použitím slabej kyseliny

vybranej zo skupiny pozostávajúcej z kyseliny octovej, kyseliny citrónovej alebo pyridínium-*p*-toluénsulfonátu.

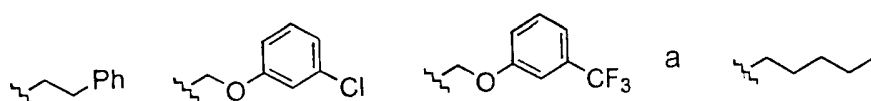
22. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že A znamená fenyl.

23. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^w znamená fenyl a X znamená Br.

24. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že skupina R" znamená izopropyl.

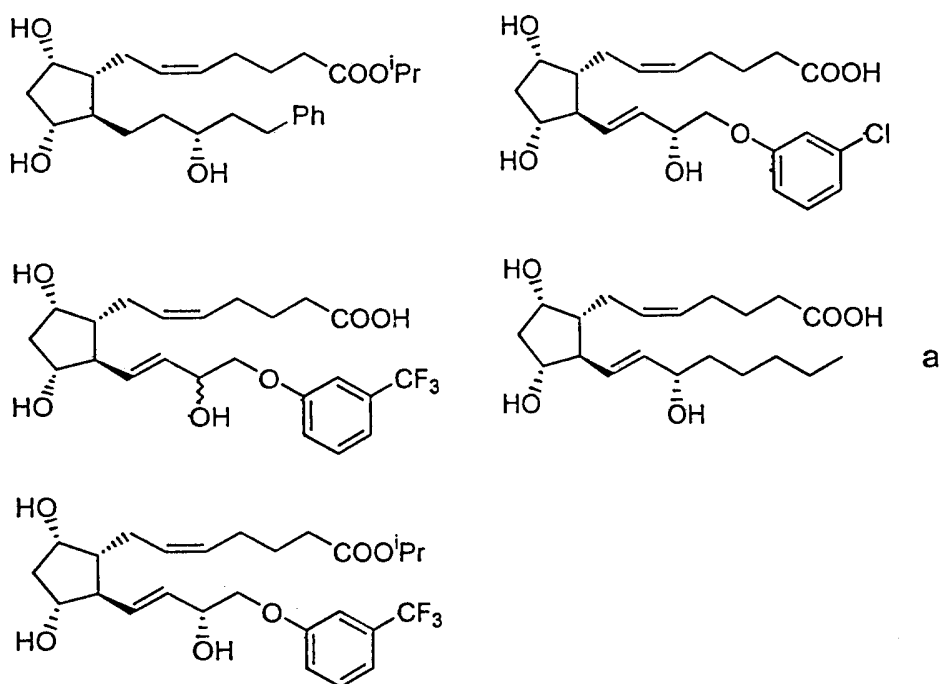
25. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že B je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z (i) C₁ až C₆ alkylu, (ii) C₇ až C₁₆ aralkylu, kde arylová skupina je nesubstituovaná a (iii) -(CH₂)_nOR^a, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C₆ až C₁₀ arylovú skupinu, ktorá je substituovaná substituentom vybraným z halogénu alebo CF₃.

26. Spôsob podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

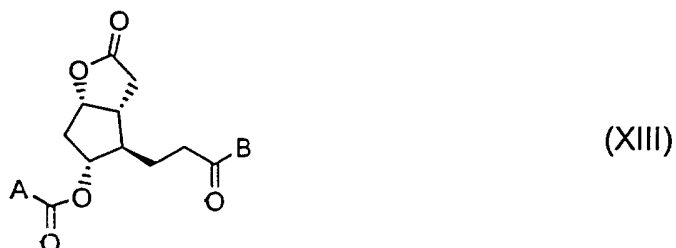


27. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že vlnovková čiara v bočnom reťazci zlúčenín všeobecných vzorcov VII, VI, VI-A, V, IV, IIIa, IIIb, IIa, IIb, XI, XI) alebo XIV znamená samostatný enantiomér.

28. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m, že syntéza sa týka zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z:



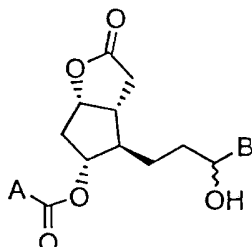
29. Medziprodukt všeobecného vzorca XIII



kde A znamená nesubstituovaný C_6 až C_{10} aryl, a

B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C_1 až C_6 alkylu, (ii) C_7 až C_{16} aralkylu, kde aryllová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu a CF_3 a (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C_6 až C_{10} aryllovú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu alebo CF_3 , na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I-B spôsobom podľa nároku 2.

30. Medziprodukt všeobecného vzorca XIV



(XIV)

alebo jej jednotlivý enantiomér, kde

A znamená nesubstituovaný C_6 až C_{10} aryl a

B znamená substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: (i) C_1 až C_6 alkylu, (ii) C_7 až C_{16} aralkylu, kde arylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu a CF_3 a (iii) $-(CH_2)_nOR^a$, kde n znamená 1, 2 alebo 3 a R^a znamená C_6 až C_{10} arylóvú skupinu, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C_1 až C_6 alkylu, halogénu alebo CF_3 , na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I-B spôsobom podľa nároku 2.

31. Spôsob čistenia latanoprostu pomocou HPLC, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa použitie ako eluenta, zmes, ktorá obsahuje jeden alebo viaceré uhľovodíky, jeden alebo viaceré alkoholy a voliteľne acetonitril.

32. Spôsob podľa nároku 31, vyznačujúci sa tým, že eluent obsahuje najmenej jeden uhľovodík, najmenej jeden alkohol a voliteľne acetonitril.

33. Spôsob podľa nároku 32, vyznačujúci sa tým, že eluent obsahuje uhľovodík alebo zmes uhľovodíkov v množstve v rozsahu 80 až 99 objemových percent a alkohol alebo zmes alkoholov v množstve v rozsahu 1 až 20 objemových percent.

34. Spôsob podľa nároku 33, vyznačujúci sa tým, že eluent zahŕňa uhľovodík alebo zmes uhľovodíkov v množstve v rozsahu 88 až 98 objemových percent a alkohol alebo zmes alkoholov v množstve v rozsahu 2 až 12 objemových percent.

35. Spôsob podľa nároku 34, vyznačujúci sa tým, že eluent zahŕňa uhľovodík alebo zmes uhľovodíkov v množstve v rozsahu 85 až 99 objemových percent, alkohol alebo zmes alkoholov v množstve 0,5 až 10 objemových percent a acetonitril v množstve 0,5 až 5 objemových percent.

36. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 31 až 35, vyznačujúci sa tým, že uhľovodíkom je hexán alebo heptán.

37. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 31 až 36 vyznačujúci sa tým, že alkoholová zložka zahŕňa najmenej jeden alkanol C_1 až C_8 s priamym reťazcom, rozvetveným reťazcom alebo cyklický alkanol.

38. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 31 až 37, vyznačujúci sa tým, že alkohol zahŕňa propán-2-ol.

39. Latanoprost v podstate bez 15(S)-*cis*-izoméru, 15(S)-*trans*-izoméru a 15(R)-*trans*-izoméru.

40. Latanoprost podľa nároku 39, vyznačujúci sa tým, že obsahuje menej než 0,3 % celkovo akejkoľvek kombinácie: 15(S)-*cis*-izoméru, 15(S)-*trans*-izoméru a 15(R)-*trans*-izoméru.

41. Latanoprost podľa nároku 40, vyznačujúci sa tým, že obsahuje menej než 0,1 % každého z 15(S)-*cis*-izoméru, 15(S)-*trans*-izoméru a 15(R)-*trans*-izoméru.

42. Latanoprost, ktorý má čistotu väčšiu než 98 %.

43. Latanoprost podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že má čistotu väčšiu než 99 %.

44. Latanoprost podľa nároku 43, vyznačujúci sa tým, že má čistotu väčšiu než 99,5 %.

45. Latanoprost podľa nároku 44, vyznačujúci sa tým, že má čistotu väčšiu než 99,8 %.