

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **224738**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **398389**

(22) Data zgłoszenia: **09.03.2012**

(51) Int.Cl.

C07C 405/00 (2006.01)

C07C 317/18 (2006.01)

C07D 493/08 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

(54) **Sposób wytwarzania analogów prostaglandyny F2 α o strukturze 13,14-en-15-olu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
16.09.2013 BUP 19/13

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.01.2017 WUP 01/17

(73) Uprawniony z patentu:

INSTYTUT FARMACEUTYCZNY, Warszawa, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

IWONA DAMS, Radom, PL

ANDRZEJ KUTNER, Warszawa, PL

MICHAŁ CHODYŃSKI, Pruszków, PL

MAŁGORZATA KRUPA, Warszawa, PL

ANITA PIETRASZEK, Warszawa, PL

MARTA ZEZULA, Warszawa, PL

PIOTR CMOCH, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Ewa Krzywdzińska

PL 224738 B1

Opis wynalazku

Dziedzina wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ o strukturze 13,14-en-15-olu i konfiguracji centrum stereogenicznego 15R lub 15S.

Wynalazek opiera się na strategii syntezy konwergentnej, umożliwiającej otrzymanie ze strukturalnie zaawansowanego syntonu prostaglandynowego szeregu syntetycznych analogów $PGF_{2\alpha}$, takich jak fluprostenol, bimatoprost i trawoprost, stosowanych w leczeniu chorych z nadciśnieniem ocznym i jaskrą z otwartym kątem przesączania, oraz ich epimerów i pochodnych mogących znaleźć zastosowanie jako wzorce zanieczyszczeń.

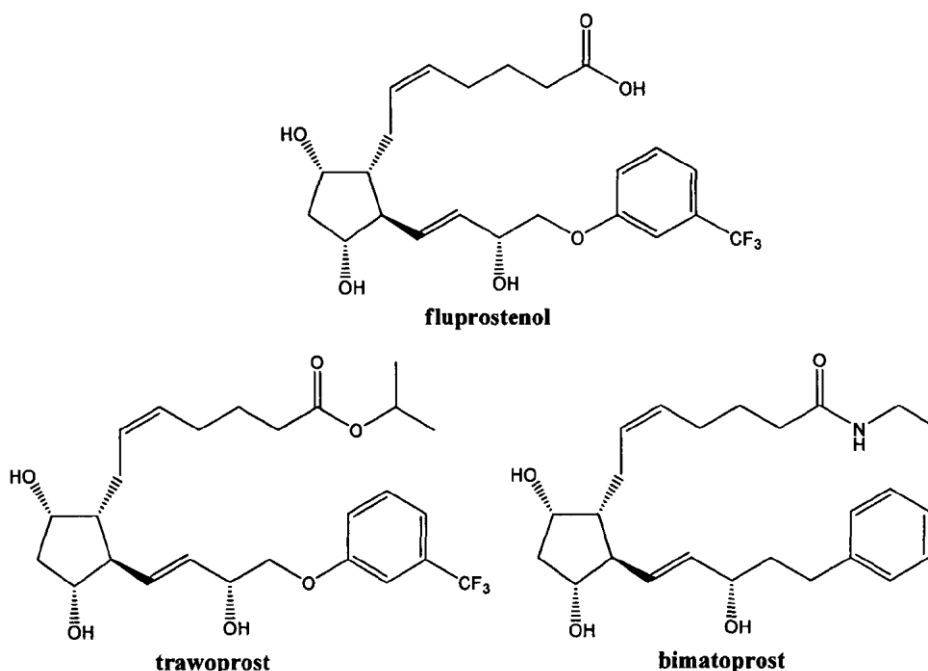
Tło wynalazku

Jaskra jest chorobą oczu charakteryzującą się postępującą neuropatią wzrokową o charakterystycznych zmianach w morfologii tarczy nerwu wzrokowego i siatkówki, które prowadzą do ubytku komórek zwojów nerwowych i zmian pola widzenia, a w rezultacie do pogorszenia i nieodwracalnej utraty wzroku. Dwa główne typy jaskry to jaskra z otwartym kątem przesączania (pierwotna lub przewlekła) oraz jaskra z zamkniętym kątem przesączania, wrodzona lub wtórna. Etiologia jaskry jest złożona i wieloczynnikowa, jednak głównym czynnikiem powodującym uszkodzenie nerwu wzrokowego jest nadmierny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP). Stąd zasadnicze podejście do leczenia jaskry obejmuje farmakologiczną redukcję IOP. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego uzyskuje się poprzez zmniejszenie wydzielania ciała rzęskowego lub poprawienie odpływu cieczy wodnistej w bieczkowaniu kąta przesączania lub tzw. drogą naczyniówkowo-twardówkową. Spośród wielu obecnie stosowanych leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, jako leki pierwszej linii stosuje się na ogół β -bloker, a gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania - α -2-sympatykomimetyki, inhibitory anhidrazy węglanowej i wreszcie najnowszą i najbardziej skuteczną klasą hipotensyjnych leków pierwszej linii o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie - analogi prostaglandyn i prostamidy (N. Ishida i wsp., *Cardiovas. Drug Rev.* 2006, 24, 1; G. W. Bean, C. B. Camras, *Surv. Ophthalmol.* 2008, 53 (Suppl. 1), S69; C. B. Toris i wsp., *Surv. Ophthalmol.* 2008, 53 (Suppl. 1), SI07).

Endogenna prostaglandyna $F_{2\alpha}$, która nie znalazła zastosowania w praktyce klinicznej ze względu na niską specyficzność, oraz jej syntetyczne proleki, takie jak ester izopropylowy PGF_{201} , wprowadzony do leczenia jako pierwsza pochodna prostaglandyny, redukują ciśnienie wewnątrzgałkowe u zwierząt i ludzi, wywołują jednak również przekrwienie spojówek i drażnienie ciała obcego w oku (L. Z. Bito i wsp., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983, 24, 312; G. Giufreé, *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1985, 222, 139; C. B. Camras i wsp., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977, 16, 1125; L. Z. Bito, *Surv. Ophthalmol.* 1997, 41 (Suppl. 2), S1). Badania nad ulepszeniem indeksu terapeutycznego naturalnej $PGF_{2\alpha}$ doprowadziły do opracowania kilku syntetycznych analogów $PGF_{2\alpha}$, takich jak ester izopropylowy unoprostonu, latanoprost, trawoprost, bimatoprost i tafluprost, o wyjątkowej skuteczności i słabszych działaniach niepożądanych.

Indywidualna reakcja organizmu człowieka na farmakoterapię hipotensyjną lekami prostaglandynowymi jest zróżnicowana, co stwarza nieustające zapotrzebowanie na opracowanie różnych analogów $PGF_{2\alpha}$. Mimo ogromnej liczby prac naukowych i zgłoszeń patentowych opublikowanych w ostatnich dziesięcioleciach, do dnia dzisiejszego nie opracowano strategii, która umożliwiłaby efektywne otrzymywanie całej serii analogów $PGF_{2\alpha}$ z jednego, strukturalnie zaawansowanego prostaglandynowego produktu pośredniego. Rosnące zapotrzebowanie na hipotensyjne analogi $PGF_{2\alpha}$ stymuluje potrzebę opracowania konwergentnej strategii syntezy prostaglandyn, pozbawionej dodatkowo wad towarzyszących klasycznej metodzie Corey'a.

Z chemicznego punktu widzenia, analogi prostaglandyny $F_{2\alpha}$, czyli pochodne kwasu (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(E,2S)-3-hydroxyoct-1-enyl]cyklopentyl]heptenowego, charakteryzują się obecnością dwu grup hydroksylowych w położeniu *cis* w stosunku do pierścienia cyklopentylu oraz dwóch łańcuchów bocznych - α i ω , o konfiguracji wzajemnej *trans*, które mogą zawierać różne podstawniki i wiązania nasycone lub nienasycone. Wśród nich istotne znaczenie mają prostanoid fluprostenol, jego ester izopropylowy znany pod nazwą INN trawoprost oraz prostamid - bimatoprost, zawierające ugrupowanie 13,14-en-15-olu i stereogeniczne centrum w pozycji C-15 łańcucha ω , o strukturach przedstawionych poniżej:



Te i inne analogi prostaglandyny $F_{2\alpha}$ oraz ich zastosowanie w leczeniu nadciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskry opisano między innymi w opublikowanych europejskich zgłoszeniach patentowych nr EP-A-0170258, EP-A-0253094, EP-A-0364417, EP-A-0660716 i EP-A-0639563. Przeglądu znanych leków stosowanych do leczenia jaskry, w tym pochodnych prostaglandyny $F_{2\alpha}$, dokonał M.F. Sugrue w *J. Med. Chem.* 40 (1997), 2793–2809.

Spośród znanych sposobów otrzymywania analogów $PGF_{2\alpha}$ największe znaczenie praktyczne ma metoda Corey'a, polegająca na sekwencyjnym przyłączaniu łańcuchów bocznych α i ω do pochodnej aldehydu/laktonu Corey'a (E. J. Corey i wsp., *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5675; E. J. Corey i wsp., *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1490; E. J. Corey i wsp., *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 397; E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 455).

Pierwszym etapem strategii Corey'a jest przyłączenie łańcucha ω poprzez mało wydajną w ujęciu ekonomii atomowej reakcję kondensacji Homer'a-Wadsworth'a-Emmons'a (HWS) aldehydu Corey'a ((2S,3R,4S,5R)-4,5-dihydroksy- heksahydrocyklopenta[b]furan-2'-onu) z odpowiednim keto-fosfonianem (B. M. Trost, *Science* 1991, 254, 1471). Reakcja Homer'a-Wadsworth'a-Emmons'a jest ograniczona kilkoma niedogodnościami, takimi jak epimeryzacja labilnych centrów stereogenicznych (S-W. Hwang i wsp., *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 779) oraz, w zależności od zasady użytej do deprotonowania, tworzenie dodatkowych produktów ubocznych (S. Kim i wsp., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1873). Powstawanie jednego ekwiwalentu fosforanu w produktach reakcji czyni dodatkowo całą procedurę niezbyt przyjazną dla środowiska.

Najpoważniejszym ograniczeniem strategii Corey'a jest brak stereoselektywności redukcji funkcji ketonowej C-15, dostarczającej mieszanin epimerów 15R/15S w stosunku zależnym od zastosowanego reagenta i warunków reakcji. W praktyce nie ma zatem możliwości otrzymania pochodnych 15-OH o ściśle określonej konfiguracji C-15 z selektywnością wyraźnie przekraczającą 99%. Z uwagi na bardzo podobne właściwości fizyko-chemiczne epimerów 15R/15S, usunięcie znacznych ilości niepożądanego 15-*epi* izomeru jest możliwe jedynie przy zastosowaniu żmudnych i wieloetapowych procedur oczyszczania.

Inną metodę konstruowania cząsteczek prostaglandyn $F_{2\alpha}$ zaproponowano w zgłoszeniach i patentach pochodzących z pierwszeństwa z 1984 roku: PL 144084, PL 144085, PL 149389, PL 147530 (EP-A1-189555, US 4,707,554) oraz publikacjach B. Achmatowicz i wsp., *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5597 i B. Achmatowicz i wsp., *Tetrahedron* 1988, 44, 4989.

Zgodnie z opisem patentowym PL 149389, związki pośrednie w syntezie prostaglandyn $F_{2\alpha}$, między innymi kloprostenolu, zawierające strukturę 13,14-en-15-onu w przyłączanym jako pierwszym łańcuchu ω , otrzymywano w reakcji fenylosulfonylowej pochodnej (-)-laktolu Corey'a z czynnikiem elektrofilowym, odpowiednim epoksydem, po uprzedniej aktywacji fenylosulfonu związkiem metaloorganicznym

typu silnej zasady zdolnej do utworzenia karboanionu w pozycji sąsiadującej z grupą sulfony lową i ewentualnie solą metalu, taką jak kwas Lewisa. Otrzymany związek przejściowy zawierający ugrupowanie β -hydroksysulfonu poddawano redukcji, powodując eliminację grup fenylosulfonylowych wraz z sąsiadującymi grupami hydroksylowymi. Wykorzystanie takiej strategii do syntezy pochodnych prostaglandyn $F_{2\alpha}$ nie wykazuje praktycznej przewagi nad analogicznymi sposobami wprowadzania ugrupowania 13,14-en-15-onu w reakcji Wittiga, gdyż wymagałoby stereoselektywnej redukcji grupy karbonylowej i, w następnej kolejności, wprowadzenia łańcucha alfa, co wiąże się z uprzednio omówionymi trudnościami.

W patencie PL 144085, aktywowaną kwasem Lewisa fenylosulfonylową pochodną (-)-laktolu Corey'a poddawano reakcji z odpowiednim aldehydem, i, po reduktywnej eliminacji otrzymywano prekursor prostaglandyn $F_{2\alpha}$ zawierające nienasycony łańcuch co podstawiony w pozycji C-15 przez grupę alkilową lub arylową. Opisana addycja litowej pochodnej sulfonu Corey'a do aldehydów mogłaby teoretycznie stanowić nową metodą stereoselektywnej konstrukcji alkoholowo-allilowego fragmentu łańcucha bocznego co prostaglandyn. Jednak obok długich czasów reakcji i niskich temperatur, wymaga ona aktywowania sterycznie zatłoczonych sulfonów eteratem BF_3 , co poważnie ogranicza jej ogólne zastosowanie do celów przemysłowych.

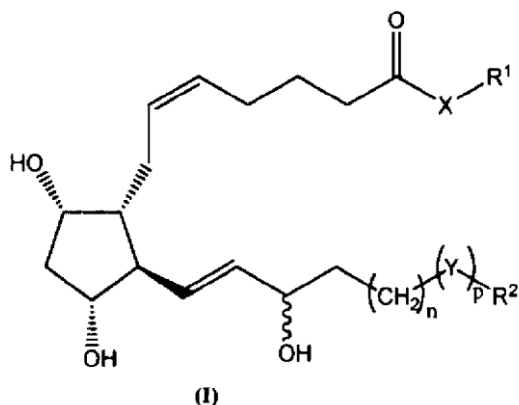
Poszukiwania stereoselektywnej metody wytwarzania pochodnych $PGF_{2\alpha}$ posiadających centrum chiralne na atomie węgla C-15 łańcucha co doprowadziły nas do opracowania metody syntezy opisanej w międzynarodowym zgłoszeniu patentowym opublikowanym pod numerem WO 2006/112742 i publikacji J. G. Martynow i wsp., *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 689, w której do pochodnej (-)-laktonu Corey'a najpierw przyłącza się prekursor łańcucha a, a następnie łańcucha co z uprzednio wygenerowanym centrum asymetrii na atomie węgla podstawionym grupą hydroksylową. W celu otrzymania latanoprostu, łańcuch a pochodnej laktonu Corey'a przedłuża się jodkiem [4-(4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]-1-oktylo)butylo]trifenylofosfoniowym w warunkach reakcji Wittiga, a otrzymany fenylosulfon poddaje indukowanemu N,N-bis(trimetylosililo)amidkiem litu alkilowaniu za pomocą enancjomerycznie czystego (S)-4-fenilo-1-jodo-2-(trietylosililoksy)butanu. Metoda ta pozwoliła uzyskać pochodne 13,14-dihydro-15(R)-17-podstawionych-18,19,20-trinor- $F_{2\alpha}$, w tym latanoprostu, o wysokim nadmiarze diastereoizomerycznym i śladowej zawartości niepożądanego 15-*epi* izomeru, bez konieczności regioselektywnej redukcji ugrupowania enonu i oddzielania niepożądanych regioizomerów od produktu końcowego.

Stosowanie prostaglandyn $F_{2\alpha}$ takich jak fluprostenol, trawoprost lub bimatoprost, jako substancji czynnych do produkcji leków do oczu oraz wymagania organów rejestracyjnych stwarzają konieczność wyeliminowania z końcowych produktów zanieczyszczeń substancjami o potencjalnie silnej aktywności biologicznej, do których należą diastereoizomery trawoprostu (**8b-c**) przedstawione na fig. 3 i bimatoprostu (**10b-c**) przedstawione na fig. 4, a także produkty uboczne powstające w wyniku niecałkowitego przereagowania substratów.

Poszukiwanie skutecznej metody otrzymywania diastereoizomerycznie czystych prostaglandyn, skłoniło nas do podjęcia próby zastosowania strukturalnie zaawansowanych fenylosulfonów ujawnionych w zgłoszeniu WO 2006/112742, które mogą być opisane za pomocą obecnego wzoru (II), jako potencjalnych syntonów w strategii syntezy konwergentnej innych analogów prostaglandyn $F_{2\alpha}$, zwłaszcza trawoprostu i bimatoprostu.

Istota wynalazku

Istotę wynalazku stanowi sposób wytwarzania syntetycznych analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ o strukturze 13,14-en-15-olu i konfiguracji centrum stereogenicznego 15R lub 15S, przedstawionych wzorem ogólnym (I),



w którym:

X oznacza -O- lub -NH-;

R¹ oznacza H lub grupę C₁₋₃-alkilową;

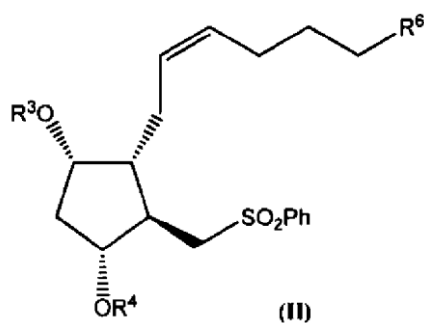
Y oznacza -O-;

R² oznacza grupę fenylową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1, charakteryzujący się tym, że

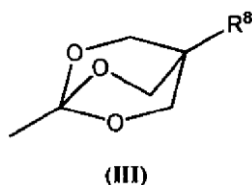
(a) na fenylosulfon o wzorze (II)



w którym

R³ i R⁴ niezależnie oznaczają grupy silylowe -Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹¹), gdzie R⁹-R¹¹ są takie same lub różne i oznaczają grupy C₁₋₆-alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R⁶ stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem (III),



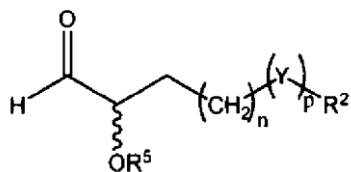
w którym

R⁸ oznacza H lub grupę C₁-C₆-alkilową,

lub

R⁶ oznacza grupę ortoestrową -C(OR¹²)₃, gdzie R¹² oznacza grupę C₁-C₆-alkilową; działa się silną zasadą metaloorganiczną, generując ze związku (II) karboanion α-sulfonylowy,

(b) karboanion α-sulfonylowy *in situ* poddaje się reakcji addycji do aldehydu o konfiguracji centrum stereogenicznego odpowiadającej odpowiednio konfiguracji 15R lub 15S docelowej prostaglandyny, o wzorze (IV)



(IV)

w którym

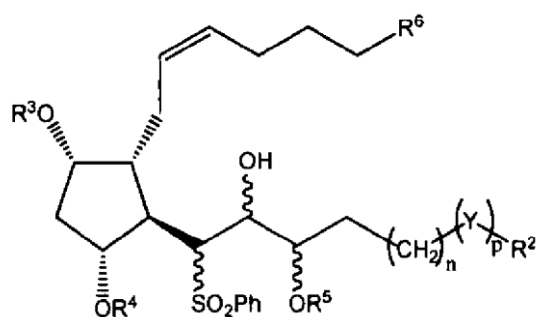
R^5 oznacza grupę siliłową $-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczającą funkcję hydroksylową;

a

Y , R^2 , n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

otrzymując mieszaninę diastereoizomerycznych β -hydroksysulfonów o wzorze ogólnym (V):

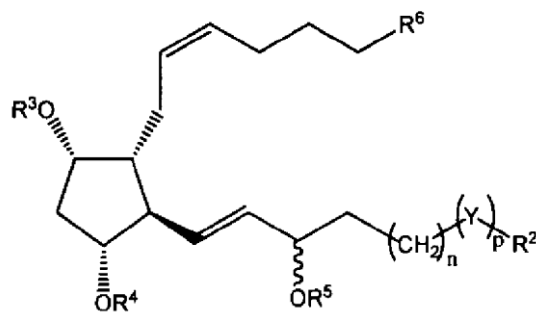
(V)



(V)

w którym R^2 - R^6 , Y , n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

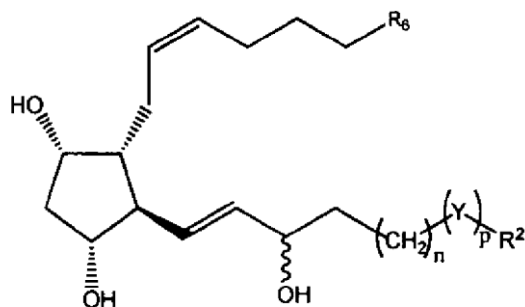
(c) mieszaninę β -hydroksysulfonów o wzorze ogólnym (V) poddaje się reduktywnej eliminacji do związku o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawionego wzorem (VI):



(VI)

w którym R^2 - R^6 , Y , n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

(d) usuwa się grupy R^3 , R^4 , R^5 zabezpieczające funkcje hydroksylowe, otrzymując związek o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawiony wzorem (VII)

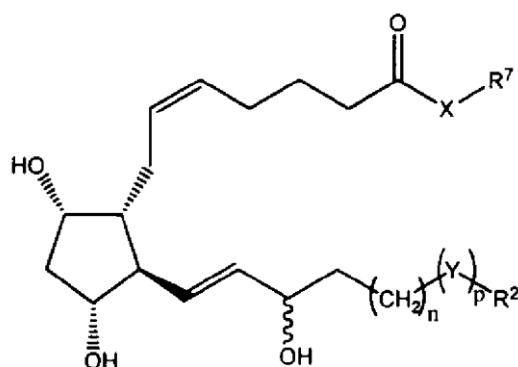


(VII)

w którym

R^2 , R^6 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

(e) związek o wzorze (VII) poddaje się hydrolizie kwasowej, otrzymując związek o konfiguracji 15R lub 15S przedstawiony wzorem (VIII)



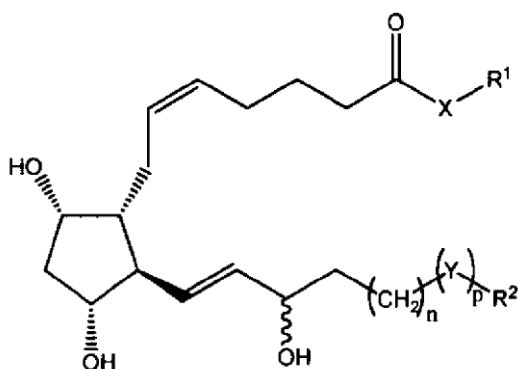
(VIII)

w którym X oznacza -O-;

R^7 oznacza odpowiednio grupę $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{R}^8$ lub R^{12} ;

gdzie R oznacza H lub grupę C_1-C_6 -alkilową, a R oznacza grupę C_1-C_6 -alkilową; R, Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

(f) związek o wzorze (VIII) poddaje się hydrolizie w warunkach zasadowych, otrzymując związek o konfiguracji 15R lub 15S przedstawiony wzorem (IB)



(IB)

w którym

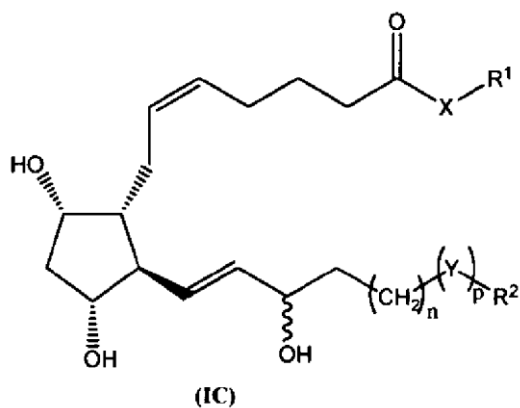
X oznacza -O-;

R^1 oznacza H;

R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

a następnie

związek o wzorze (IB) poddaje się reakcji alkilowania halogenkiem C_{1-3} -alkilu w obecności silnej zasady, otrzymując związek o konfiguracji 15R lub 15S przedstawiony wzorem (IC)

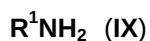


w którym X oznacza -O-;

R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową;

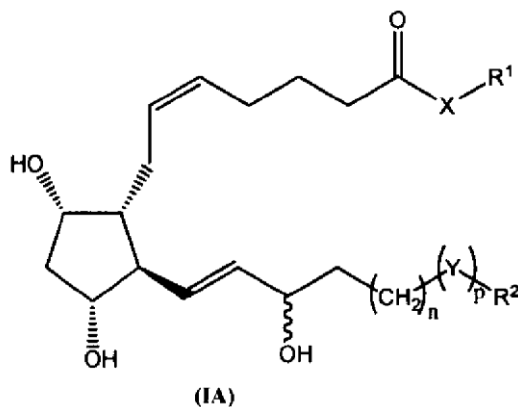
R, Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,
i ewentualnie

związek o wzorze **(IC)** poddaje się reakcji amidowania aminą o wzorze **(IX)**



w którym R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową,

otrzymując prostamid o konfiguracji 15*R* lub 15*S* przedstawiony wzorem **(IA)**



w którym

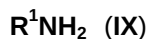
X oznacza -NH-

R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową;

R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej;

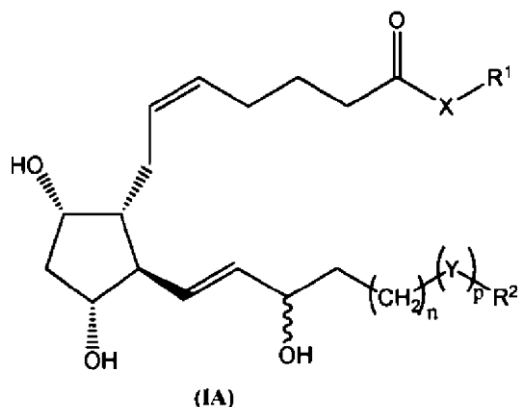
lub, alternatywnie

(f) związek o wzorze **(VIII)** poddaje się bezpośrednio reakcji amidowania aminą o wzorze **(IX)**
(IX)



w którym R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową,

otrzymując prostamid o konfiguracji 15*R* lub 15*S* przedstawiony wzorem **(IA)**

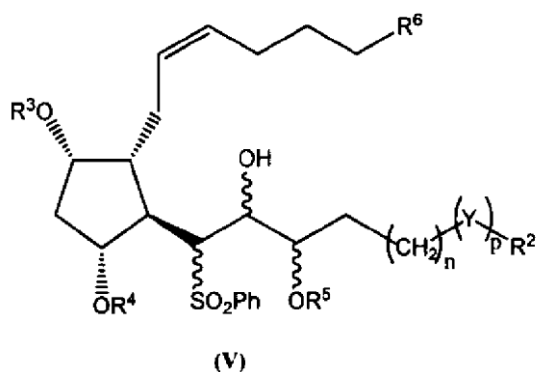


w którym X oznacza -NH-;

R¹ oznacza grupę C₁₋₃-alkilową;

R², Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej.

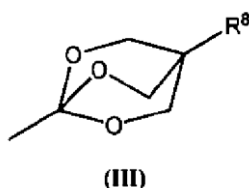
Inny aspekt wynalazku stanowią nowe związki pośrednie otrzymywane w syntezie analogów prostaglandyn F_{2α}, β-hydroksysulfony o konfiguracji 15R lub 15S przedstawione wzorem (V)



w którym

R³, R⁴ i R⁵ niezależnie oznaczają grupy silylowe -Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹¹), gdzie R⁹-R¹¹ są takie same lub różne i oznaczają grupy C₁₋₆-alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R⁶ stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III),



w którym

R⁸ oznacza H lub grupę C₁-C₆-alkilową, lub

R⁶ oznacza grupę ortoestrową -C(OR¹²)₃, gdzie R¹² oznacza grupę C₁-C₆-alkilową;

Y oznacza -O-;

R² oznacza grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

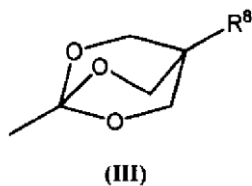
n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1.

W korzystnej odmianie tego aspektu, w związku o wzorze (V):

R³, R⁴ i R⁵ niezależnie oznaczają grupy silylowe -Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹¹), gdzie R⁹-R¹¹ są takie same lub różne i oznaczają grupy C₁₋₆-alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R⁶ stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III),



w którym

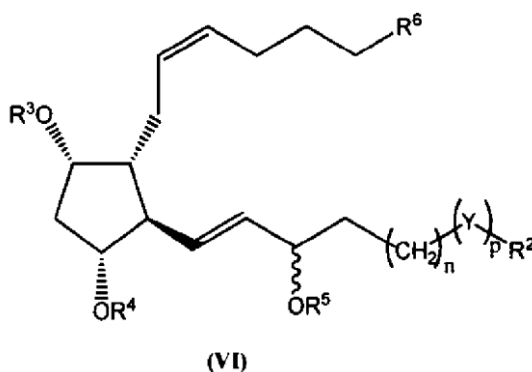
R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową,

i

gdy Y oznacza -O- i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;

a gdy $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenyłową, a $n = 1$.

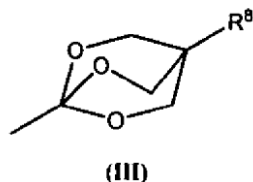
Kolejny aspekt wynalazku stanowią nowe związki pośrednie w syntezie analogów prostaglandyn $F_{2\alpha}$, związki o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawione wzorem (VI)



w którym

R^3 , R^4 i R^5 niezależnie oznaczają grupy silylowe $-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III),



w którym

R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową, lub

R^6 oznacza grupę ortoestrową $-\text{C}(\text{OR}^{12})_3$, gdzie R^{12} oznacza grupę C_1 - C_6 -alkilową;

Y oznacza -O-;

R^2 oznacza grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

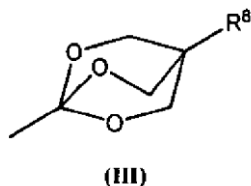
n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1,

W korzystnej odmianie tego aspektu, we wzorze (VI):

R^3 , R^4 i R^5 niezależnie oznaczają grupy silylowe $-\text{Si}(R_9)(R_{10})(R_{11})$, gdzie R_9 - R_{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III),



w którym

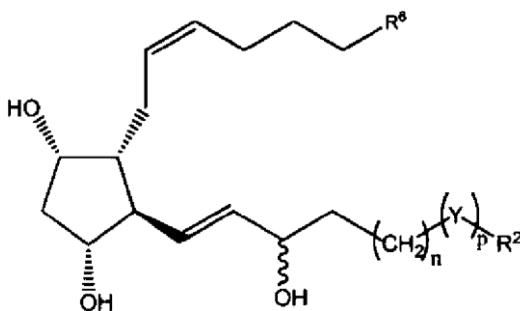
R^8 oznacza H lub grupę C_{1-6} -alkilową;

i

gdy Y oznacza -O- i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;

a gdy $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenyłową, a $n = 1$.

Dalszy aspekt wynalazku stanowią nowe związki pośrednie w syntezie analogów prostaglandyn $F_{2\alpha}$ o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawione wzorem (VII)



(VII)

w którym

R^7 oznacza grupę $-CH_2-C(CH_2OH)_2-R^8$, gdzie R^8 oznacza H lub grupę C_1-C_6 -alkilową, lub

R^7 oznacza grupę ortoestrową $-C(OR^{12})_3$, gdzie R^{12} oznacza grupę C_1-C_6 -alkilową;

Y oznacza -O-;

R^2 oznacza grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1.

W korzystnej odmianie tego aspektu, we wzorze (VII):

R^7 oznacza grupę $-CH_2-C(CH_2OH)_2-R^8$, gdzie R^8 oznacza H lub grupę C_1-C_6 -alkilową,

Y oznacza -O-;

i

gdy Y oznacza -O- i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;

a gdy $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenyłową, a $n = 1$.

Zwięzły opis rysunków

Fig. 1 przedstawia schemat 1 ilustrujący sposób realizacji wynalazku na wzorach ogólnych.

Fig. 2 przedstawia schemat 2 ilustrujący sposób realizacji wynalazku na przykładzie otrzymywania trawoprostu; związkowi nadano numerację odpowiadającą numerom w przykładach.

Fig. 3 przedstawia schemat 3 ilustrujący sposób realizacji wynalazku na przykładzie otrzymywania bimatoprostu; związkowi nadano numerację odpowiadającą numerom w przykładach.

Fig. 4 przedstawia potencjalne zanieczyszczenia trawoprostu.

Fig. 5 przedstawia potencjalne zanieczyszczenia bimatoprostu.

Szczegółowy opis wynalazku

Strategia konwergentnej syntezy analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ według wynalazku, objętych wspólnym wzorem (I), różniących się podstawnikami w łańcuchach a i to, opiera się na wykorzystaniu strukturalnie zaawansowanych prostaglandynowych sulfonów o wzorze (II), ujawnionych w publikacji WO 2006/112742, w reakcji olefinowania Julia-Lythgoe. Reakcja olefinowania Julia-Lythgoe, opisana w publikacjach M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* 1973, **14**, 4833; P. J. Kociński, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1978, **19**, 829; P. J. Kociński, B. Lythgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1045; P. J. Kociński, *Phosphorus Sulphur* 1985, **24**, 97; P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kociński, A. Morley, *Synlett.* 1998, 26, stanowi kilkietapowy proces addycji karboanionu fenylosulfonylowego do aldehydu prowadzący do (E)-alkenów.

Mimo dość licznych przykładów wykorzystania tej metody w syntezie różnych (E)-alkenów, nie była ona dotychczas stosowana do przedłużania łańcucha w rozbudowanych przestrzennie α -podstawionych prostaglandyn. Główny problem towarzyszący przedłużaniu łańcucha w fenylosulfonu

opisanego wzorem (II) w reakcji nukleofilowego podstawienia aldehydu (IV) będącego prekursorem łańcucha ω , stanowi bowiem umiarkowana reaktywność aldehydu i nietrwałość grup zabezpieczających w warunkach reakcji.

Obecnym Twórcom udało się przezwyciężyć wspomniane problemy dzięki dobraniu odpowiedniej zasady umożliwiającej skuteczne i diastereoselektywne wydłużenie fenylosulfonu (II) przy użyciu odpowiednio zabezpieczonego hydroksyaldehydu (IV).

Zgodnie z wynalazkiem, addycja karboanionu fenylosulfonowego do hydroksyaldehydu i następnie reduktywna eliminacja β -hydroksysulfonów, umożliwia konstrukcję allilowej części łańcucha ω prostaglandyny (13,14-en-15-olu). Unikalna stereochemia tej reakcji zapewnia względne usytuowanie *cis/trans* łańcuchów bocznych α i ω w fenylosulfonie oraz konfigurację *trans* wiązania podwójnego C-13/C-14 w łańcuchu ω . Mieszanie diastereoizomerycznych hydroksysulfonów w kilku prostych reakcjach można przeprowadzić w żądany analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$ o wzorze (I), na przykład trawoprost lub bimatoprost, zgodnie ze schematem 1 (fig. 2).

Kluczowy etap reakcji olefinowania Julia-Lythgoe stanowi addycja nukleofilowa karboanionu α -sulfonylowego (II) do aldehydu (IV).

Zgodnie z przyjętą strategią, aldehyd opisany wzorem (IV) stanowiący synton łańcucha ω , ma konfigurację *R* lub *S* centrum stereogenicznego (atomu węgla podstawionego przez grupę hydroksylową) odpowiadającą konfiguracji pochodnej docelowej prostaglandyny o wzorze (I).

W korzystnym wykonaniu wynalazku, stosuje się aldehyd (IV) posiadający konfigurację 2*S* centrum stereogenicznego, odpowiadającą konfiguracji 15*R* w trawoprosście i fluprostenolu oraz 15*S* w bimatoprosście.

Ponadto, aldehyd opisany wzorem (IV) stosowany w reakcji addycji musi charakteryzować się wysokim nadmiarem enancjomerycznym, określanym zgodnie z definicją w monografii: E.L. Eliel i wsp., „Stereochemistry of Organic Compounds” John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, 1994. Odpowiednio wysoką czystość diastereoizomeryczną końcowego produktu (I) zapewnia użycie aldehydu (IV) o nadmiarze enancjomerycznym wynoszącym powyżej 99%, jeszcze bardziej korzystnie powyżej 99,5%.

Wyjściowe enancjomerycznie czyste aldehydy o wzorze (IV), w którym

Y oznacza -O-;

R^2 oznacza grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1,

R^5 oznacza grupę silylową -Si(R^9)(R^{10})(R^{11}), gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe;

są nowymi związkami chemicznymi, które nie zostały dotychczas otrzymane w postaci czynnej optycznie.

W szczególności, nowe są enancjomerycznie czyste aldehydy: (5)-(-)-2-(tert-butyksydimetylosililoksy)-3-(3-fluorometylofenoksy)propanal, mający zastosowanie do otrzymywania trawoprostu i fluprostenolu, oraz (SM)-2-(tert-butyldimetylosililoksy)-4-fenylbutanal mający zastosowanie do otrzymywania bimatoprostu sposobem zgodnym z wynalazkiem, a także ich epimery.

W korzystnym wykonaniu wynalazku, syntony o wzorze (IV) do otrzymywania trawoprostu i bimatoprostu, na przykład aldehydy o konfiguracji (S)-(-) i wysokiej czystości enancjomerycznej, można uzyskać w sposób przedstawiony na schemacie 3, stosując jako substraty 1,2-diole o nadmiarze enancjomerycznym powyżej 99% ee, które można otrzymać w kilkietapowych syntezach z dostępnego handlowo 1,2:5,6-di-O-izopropylideno-D-mannitolu. Diole, takie jak (R)-(-)-3-trifluorometylofenoksy-1,2-propanodiol i (S)-(-)-4-fenyl-1,2-butanodiol, po selektywnej estryfikacji pierwszorzędowej grupy hydroksylowej za pomocą chlorku piwaloilu, a następnie zabezpieczeniu drugorzędowej grupy hydroksylowej α -hydroksypiwalanu w postaci eteru silylowego, poddaje się redukcji wodorkiem diizobutyloglinowym, otrzymując alkohole pierwszorzędowe o wysokiej czystości enancjomerycznej. Alkohole utlenia się, na przykład reagentem Dess-Martina (P. R. Blakemore i wsp., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1365), otrzymując optycznie czynne aldehydy, z grupą hydroksylową zabezpieczoną w postaci eteru silylowego.

Tak otrzymane związki o wzorze (IV) o wymaganej w reakcji Julia-Lythgoe wysokiej czystości enancjomerycznej można wykorzystać bezpośrednio w syntezie prostaglandyn zgodnie z wynalazkiem.

W sposobie według wynalazku, również grupy hydroksylowe pierścienia cyklopentylowego w wyjściowym fenylosulfonie (II) zabezpiecza się przez wprowadzenie odpowiednich grup zabezpieczających.

Wprowadzanie i usuwanie grup zabezpieczających funkcję hydroksylową jest dobrze znane w praktyce syntezy organicznej (T.W. Greene, P.G.M. Wuts „Protective Groups in Organic Synthesis”, wyd. 3, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, 1999; P.J. Kociński „Protecting Groups”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; J. March, Advanced Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, New York, NY, 1982).

Typowe grupy zabezpieczające funkcję hydroksylową, o wystarczającej trwałości w warunkach reakcji, stanowią grupy alkilo- lub arylosililowe; grupy alkilo- i arylokarbonylowe (estrowe); grupy acylowe obejmujące grupy alkanoilowe oraz grupy karboksyalkanoilowe, mające od 1 do 6 atomów węgla, takie jak grupa octanowa; grupy alkiloaminokarbonylowe (karbaminianowe); grupy alkilowe; grupy alkoksylowe jak na przykład grupy metoksymetylowa, etoksymetylowa, tetrahydrofuranylowa i tetrahydropiranylowa; i inne.

W sposobie według wynalazku do zabezpieczania funkcji hydroksylowych korzystnie stosuje się grupy sililowe, charakteryzujące się szczególną trwałością w warunkach sekwencji stosowanych reakcji oraz łatwością usunięcia na jednym z końcowych etapów syntezy prostaglandyn. Odpowiednie grupy sililowe stanowią grupy trialkilosililowe, dialkiloarylosililowe, alkilodiarilosililowe i triarylosililowe, przedstawione wzorem $-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe. Korzystne grupy sililowe stanowią na przykład grupa trimetylosililowa, trietylosililowa, tert-butyldimetylosililowa, tert-butyldifenylosililowa lub trifenylosililowa.

Grupy sililowe zabezpieczające funkcje hydroksylowe w związkach (II) i (IV) mogą być takie same lub różne.

Dobór sililowych grup zabezpieczających jest podyktowany ich trwałością w warunkach reakcji, budową przestrzenną i zdolnością aktywacji cząsteczki, a także łatwością ich zdejmowania po zakończeniu reakcji.

W korzystnym wykonaniu wynalazku, jako grupę R^5 zabezpieczającą funkcję hydroksylową w aldehydzie (IV) stosuje się grupę tert-butyldimetylosililową (TBDMS), która zapewnia zrównoważone właściwości elektronoakceptorowe wpływające na aktywację aldehydu w reakcji podstawienia nukleofilowego z jednej strony i odpowiednią objętość nie stwarzającą nadmiernej zawady przestrzennej.

Odpowiednie grupy ochronne grup hydroksylowych fenylosulfonu (II), R^3 i R^4 , stanowią na przykład grupy trietylosililowe (TES).

W wyjściowym fenylosulfonie (II), jako prekursor grupy karboksylowej, estrowej lub amidowej w łańcuchu a docelowej prostaglandyny $\text{F}_{2\alpha}$ wykorzystuje się grupę R^6 , którą stanowi ugrupowanie ortoestrowe lub oksabicyklo[2.2.2]oktanowe (OBO).

Zastosowanie ortoestrów oraz grupy oksabicyklo[2.2.2]oktanowej jako grup maskujących grupę karboksylową omówiono w monografii T. W. Greene, P. G. M. Wuts „Protective Groups in Organic Synthesis”, wyd. 3, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, 1999; rozdział V, oraz w publikacji U. Pindur, J. Mueller, C. Flo, H. Witzell Chem. Soc. Rev. 1987, 75. Istnieją tylko nieliczne przykłady zastosowania grupy oksabicyklooktanowej w dziedzinie syntezy prostaglandyn (G. H. Verdoorn et al. South African Journal of Chemistry 40 (1987), 134–8; E. J. Corey, X.-M. Cheng „The Logic of Chemical Synthesis” John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, 1989; rozdział XI), z uwagi na ograniczoną trwałość ugrupowania oksabicyklooktanu w warunkach kwaśnych. Związki o strukturze 4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]oktanu łatwo hydrolizują do odpowiednich estrów 2,2-bis(hydroksymetylo)-1-propylo, które następnie można przeprowadzać w inne estry, na przykład estry alkilowe, w sole odpowiedniego kwasu albo w odpowiednie kwasy karboksylowe (P. J. Kociński „Protecting Groups”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; T. W. Greene, P. G. M. Wuts „Protective Groups in Organic Synthesis”, wyd. 3, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, 1999; J. March „Advanced Organic Chemistry” John Wiley and Sons, New York, NY, 1992). W odpowiednio dobranych warunkach, grupy 4-alkilo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]oktanowe oraz inne ortoestry są bardzo użytecznymi grupami zabezpieczającymi grupę karboksylową, zwłaszcza w obecności zasad.

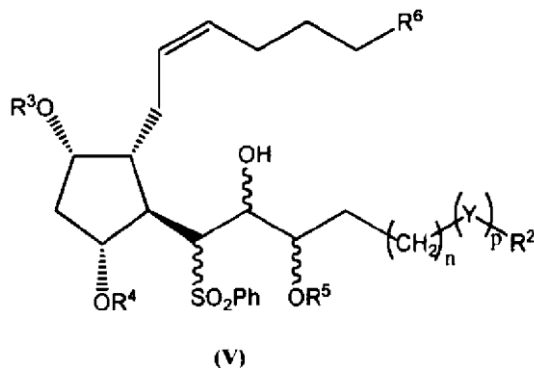
Karboanion α -sulfonylowy generuje się z zabezpieczonego fenylosulfonu (II) pod wpływem silnych zasad metaloorganicznych. Wytwarzanie stabilizowanych karboanionów $-\text{CH}^--\text{SO}_2-\text{Ar}$ w wyniku aktywacji grup (arylosulfonylo)metylenowych pod wpływem zasad opisane zostało m.in. w pracach P.E. Magnus, Tetrahedron 33 (1977), 2019; B.M. Trost, Bull. Chem. Soc. Jpn. 61 (1988), 107; N.S. Simpkins, Tetrahedron 46 (1990), 6951. Zasady stosowane w celu wytwarzania karboanionów stanowią

na przykład n-butylohit, tert-butanolan potasu, heksametylodysilazydek litu lub potasu, diizopropylamiddek litu, bis(trimetylosililo)amiddek litu $\text{Me}_3\text{-Si-N(Li)-Si-Me}_3$ cytowany w publikacji I. R. Baldwin, R. J. Whitby Chem. Commun. (2003), 2786–2787.

W sposobie zgodnym z wynalazkiem, karboanion sulfonowy generuje się z fenylosulfonu o wzorze (II) *in situ*, stosując jako zasadę amidek metalu alkalicznego wybrany z grupy obejmującej N,N-bis(trimetylosililo)amiddek litu, N,N-bis(trimetylosililo)amiddek sodu, diizopropylamiddek litu i diizopropylamiddek sodu, w rozpuszczalniku aprotowym polarnym, takim jak tetrahydrofuran.

Korzystnie, jako zasadę stosuje się diizopropylamiddek litu, zapewniający wysoką wydajność i stereoselektywność syntezy.

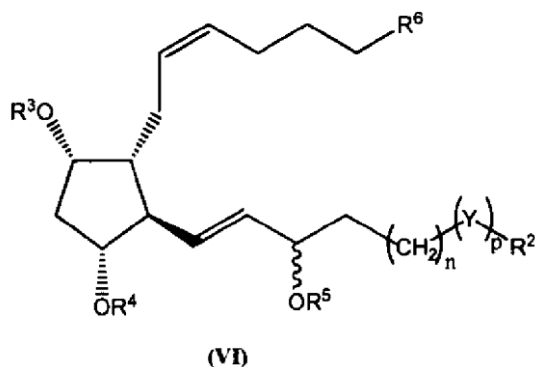
W wyniku reakcji addycji karboanionu fenylosulfonu (II) do aldehydu (IV) powstaje mieszanina diastereoizomerycznych β -hydroksysulfonów, o wzorze ogólnym (V),



w którym $\text{R}^2\text{-R}^6$, Y, n i p mają wyżej zdefiniowane znaczenie.

Diastereoizomery przedstawione wzorem (V) nie zostały dotychczas opisane w literaturze.

W kolejnym etapie (c), mieszaninę diastereoizomerycznych β -hydroksysulfonów o wzorze (V) poddaje się reduktywnej eliminacji do związku przedstawionego wzorem ogólnym (VI):



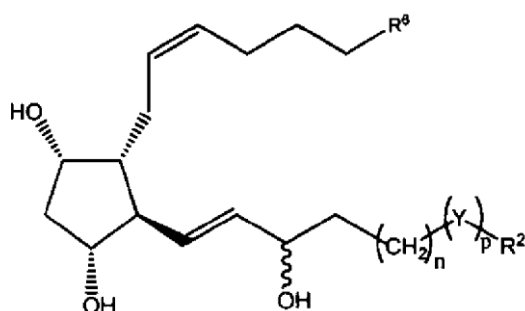
w którym $\text{R}^2\text{-R}^6$, Y, n i p mają wyżej zdefiniowane znaczenie.

Grupę arylosulfonową w podstawionych (arylosulfonylo)alkanach można usuwać reduktywnie w różnych warunkach, zależnie od struktury substratu (Y. Liu, Y. Zhang, Org. Prep. Proc. Int. 33 (2001), 372). Spośród metod o znaczeniu bardziej ogólnym, należy wymienić redukcję za pomocą metali rozpuszczonych w ciekłym amoniaku (np. J. R. Hwu 10 at al., J. Org. Chem. 61 (1996), 1493–1499); redukcję za pomocą Mg/MeOH albo Mg/EtOH+HgCl₂ (G. H. Lee at al., Tetrahedron Lett. 34 (1993), 4541–2; A. C. Brown, L. A. Carpino, J. Org. Chem. 50 (1985), 1749–50), oraz redukcję za pomocą amalgamatu sodu w MeOH, w warunkach buforowania Na₂HPO₄ (B. M. Trost at al., Tetrahedron Lett. 17 (1976), 3477–8). W reakcjach reduktywnego desulfonowania mogą powstawać produkty uboczne o strukturze alkenu, stanowiącego produkt eliminacji ArS(O)OH (B. M. Trost at al., Tetrahedron Lett. 17 (1976), 3477–8).

W korzystnym wykonaniu wynalazku, reduktywnej eliminacji dokonuje się przy użyciu amalgamatu sodu (Na/Hg) w warunkach buforowania Na₂HPO₄.

Ortoestry o wzorze (VI) otrzymane w wyniku reduktywnej eliminacji grup fenylosulfonowych nie zostały dotychczas opisane w literaturze.

W kolejnym etapie, w surowym ortoestrze (VI) usuwa się zabezpieczenia siliłowe, na przykład pod działaniem fluorku wodoru lub fluorku tetra-n-butyloamoniowego, otrzymując związek o wzorze (VII)



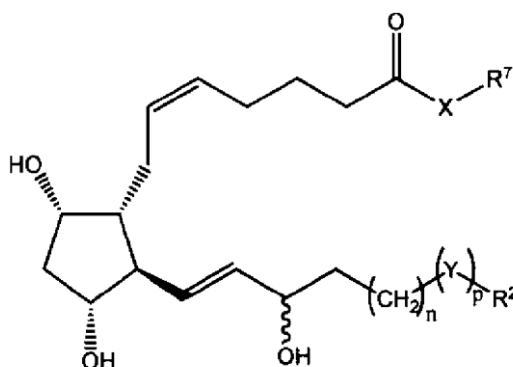
(VII)

w którym

R^2 , R^6 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I).

Związki o wzorze (VII) również nie zostały dotychczas opisane w literaturze.

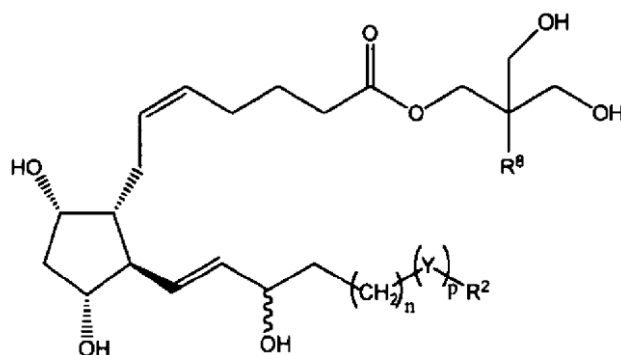
W kolejnym etapie, ugrupowanie ortoestrowe R^6 w związku o wzorze (VII) hydrolizuje się za pomocą wodnego roztworu słabego kwasu, korzystnie organicznego, na przykład kwasu winowego, szczawiowego lub cytrynowego, otrzymując związek o wzorze (VIII)



(VIII)

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1.

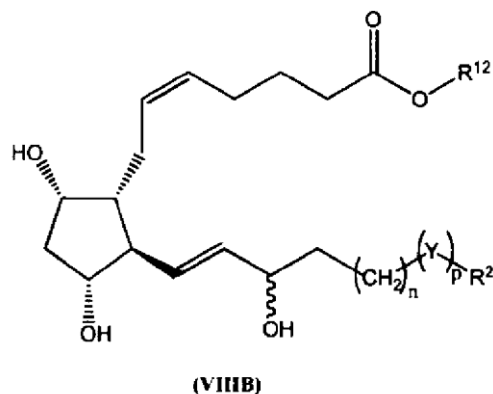
W przypadku, gdy grupa R^6 w wyjściowym sulfonie o wzorze (II) ma wzór (III) i oznacza -OBO- R^8 , związek (VIII) można opisać wzorem (VIII A)



(VIII A)

w którym R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I), a R oznacza grupę C_{1-6} -alkilową.

Gdy grupa R^6 w wyjściowym sulfonie o wzorze (II) oznacza grupę ortoestrową -C(OR¹²)₃, związek (VIII) można opisać wzorem (VIII B)

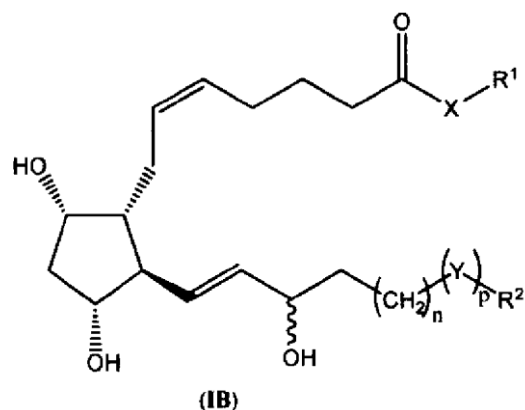


w którym R^2 , Y, n i p mają znaczenie definiowane dla wzoru (I), a R^{12} oznacza grupę C_{1-6} -alkilową.

W jednym wariantcie wynalazku, ugrupowanie chroniące funkcję karbonylową w tak otrzymanym związku (VIII) hydroliuje się przez działanie roztworem mocnej zasady, korzystnie wodorotlenku litu, w mieszaninie rozpuszczalników, takich jak metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioksan lub woda.

W tym wykonaniu otrzymać można fluprostenol, czyli związek o wzorze (IA), w którym X oznacza -O-; R^1 oznacza H; n oznacza 2, Y oznacza -O-, p oznacza 1, a R oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową.

Ewentualnie, otrzymany po hydrolizie zasadowej kwas (IA) poddaje się reakcji alkilowania za pomocą halogenku C_{1-3} -alkilu wobec silnej zasady, takiej jak 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) lub 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), w celu otrzymania estru prostaglandyny o wzorze (IB)



w którym

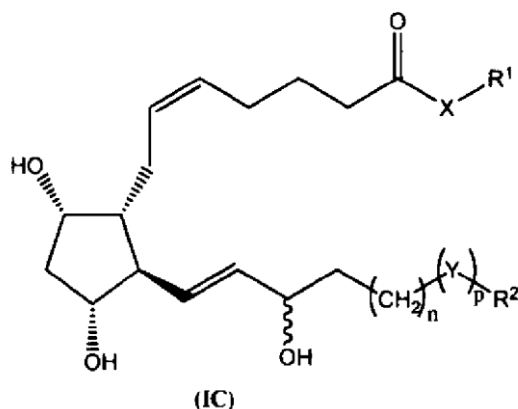
X oznacza -O-;

R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową;

R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I).

W ten sposób otrzymać można trawoprost, związek o wzorze (IB), w którym X oznacza -O-; R^1 oznacza grupę C_3 -alkilową; n oznacza 2, Y oznacza -O-, p oznacza 1, a R^2 oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową.

Ester o wzorze (IB) można dalej poddać reakcji aminowania aminą R^1NH_2 , gdzie R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową, otrzymując prostamid o wzorze (IC)



w którym

R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową;

R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I).

Tym sposobem, stosując w reakcji amidowania wodny lub alkoholowy roztwór etyloaminy, otrzymać można bimatoprost, związek o wzorze (I), w którym X oznacza -NH-; R^1 oznacza C_{1-3} -alkil; n oznacza 1, p oznacza 0, a R^2 oznacza grupę fenyłową.

W korzystnym wykonaniu, reakcji amidowania poddaje się bezpośrednio związek o wzorze (VIII) otrzymany w etapie (e), co znacznie skraca przebieg syntezy.

Sposób według wynalazku nie tylko umożliwia otrzymanie całej gamy farmakologicznie aktywnych analogów prostaglandyny F2« ze wspólnego, strukturalnie zaawansowanego stabilnego syntonu sulfonowego, ale przede wszystkim nie wymaga żmudnego oczyszczania produktów pośrednich, tym samym ograniczając koszty procesu i ułatwiając zastosowanie opracowanej metody na skalę przemysłową. Główną zaletą obecnego rozwiązania w stosunku do procesów znanych w stanie techniki, jest bardzo wysoki nadmiar diastereoizomeryczny pożądanego estru o wzorze (VIII), co w rezultacie prowadzi do śladowej zawartości trudnego do oddzielenia diastereoizomerycznego zanieczyszczenia w końcowym produkcie.

Śladowe ilości epimeru (15S)-(+)-trawoprostu można łatwo usunąć metodą preparatywnej HPLC, natomiast izomeru (15R)-(+)-bimatoprostu poprzez krystalizację, otrzymując w ten sposób substancje o farmaceutycznym stopniu czystości.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania.

P r z y k ł a d y

Jako wyjściowy sulfon w przykładach stosowano 1-[(Z)-6-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(fenylosulfonylo)metylo]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklopentyl]-4-heksenyl]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]oktan (LA-5), mieszanina izomerów 5Z/5E w stosunku 91,55%:8,45%, 83,1% *de*.

Metody analityczne

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC). Chromatogramy cienkowarstwowe wykonano na płytkach aluminiowych pokrytych żel krzemionkowym (Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck). W celu ich wywołania płytki spryskiwano roztworem 10 g Ce(SO₄)₂ i 20 g H₃[P(Mo₃O₁₀)₄] w 1 dm³ 10% wodnego roztworu H₂SO₄, a następnie ogrzewano w temperaturze 120°C.

Chromatografia kolumnowa. Do oczyszczania związków metodą chromatografii kolumnowej, jako wypełnienia kolumny, używano żelu krzemionkowego (Kieselgel 60, 40–63 µm, 230–400 mesh, Merck). Eluentami były mieszaniny octanu etylu, metanolu, 2-propanolu i chlorku metylenu w różnych proporcjach.

HPLC. Analizy HPLC wykonano przy użyciu chromatografu cieczonego Waters 2695 z detektorem PDA Waters 2998 na następujących kolumnach: Gemini C18, AS-3R oraz Poroshell 120EC-C8 z zastosowaniem mieszanin acetonitrylu, metanolu i wody w różnych proporcjach jako fazy ruchomej.

HPLC-MS. Analizy HPLC-MS (ESI) zarejestrowano na chromatografie cieczonej Shimadzu LC-2010A HT sprzężonym ze spektrometrem masowym Applied Biosystems Qtrap 3200 na kolumnach Gemini C18, AS-3R oraz Poroshell 120EC-C8 z zastosowaniem mieszanin acetonitrylu, metanolu i wody w różnych proporcjach jako fazy ruchomej.

Metody spektroskopowe. Widma ¹H NMR i ¹³C NMR otrzymanych związków wykonano za pomocą spektroskopu magnetycznego Varian VNMR-600 (600 MHz), z zastosowaniem TMS jako

wzorca wewnętrznego oraz C₆D₆ lub CDCl₃ jako rozpuszczalnika. Widma w podczerwieni zostały wykonane za pomocą spektrofotometru Nicolet Impect 410 FT-IR.

Wysokorozdzielcza spektrometria masowa (HRMS). Wysokorozdzielcze widma masowe (EI, ESI) wykonano na spektrometrach AMD 604 firmy AMD Intectra GmbH oraz Mariner firmy PE Biosystems z analizatorem czasu przelotu (TOF).

Temperatura topnienia. Temperaturę topnienia wyznaczono na podstawie termogramów DSC zarejestrowanych na skaningowym kalorymetrze różnicowym DSC822E firmy Mettler Toledo.

Skręcalność optyczna. Skręcalność optyczną mierzono za pomocą automatycznego polarymetru Perkin Elmer 341. Pomiary wykonano w roztworach etanolowych, chloroformowych lub CH₂Cl₂ w stężeniach wyrażonych w [%].

Przykład 1

Synteza trawoprostu (15R)-(+)-1a i jego epimeru (15S)-(+)-1b (Schemat 1)

1-[(4Z)-6-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1R/1S,2R/2S,3R)-3-(terf-Butylodimetylosililoksy)-4-[3-(trifluorometylo)fenoksy]-1-(fenylosulfonylo)butylo]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklo-pentylo]-4-heksenylo]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]oktan (3a)

Do roztworu diizopropylaminy (6,0 ml, 42,24 mmol) w bezwodnym THF (12 ml), mieszanego w atmosferze argonu i oziębionego do temp. -60°C, wkroplono roztwór *n*-BuLi (25,5 ml, 40,8 mmol, 1,6 M w heksanie) a następnie roztwór 1-[(Z)-6-[(1R,2R,3R,5S)-[(fenylosulfonylo)metylo]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklopentylo]-4-hexenylo]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]oktanu **LA-5** (8,8 g, 12,66 mmol, mieszanina izomerów 5Z/5E w stosunku 91,55%:8,45%, 83,1% *de*) w bezwodnym THF (15 ml). Otrzymany roztwór mieszano w temp. -60°C przez 30 min, po czym wkroplono roztwór surowego aldehydu (S)-(-)-**2a** (14,6 g, 41,90 mmol) w bezwodnym THF (10 ml). Po upływie 20 min. usunięto łąnię chłodzącą, dodano solankę (20 ml) i rozdzielono warstwy wodną od eterowej. Warstwę wodną ekstrahowano THF (3 x 25 ml). Połączone warstwy organiczne suszono nad bezwodnym Na₂SO₄ (20 g). Środek suszący odsączono, a przesącz zatężono na wyparce próżniowej. Otrzymano surową mieszaninę diastereoizomerycznych hydroksysulfonów (15R)-**3a** (16,72 g), którą bez oczyszczania użyto do dalszych etapów syntezy.

1-[(4Z)-6-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1R/1S,2R/2S,3S)-3-(tert-Butylodimetylosililoksy)-4-[3-(trifluorometylo)fenoksy]-1-(fenylosulfonylo)butylo]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklopentylo]-4-heksenylo]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2] oktan (3b)

W analogiczny sposób z 7,1 g (10,21 mmol, 83,1% *de*) sulfonu **LA-5** i 12,0 g (34,44 mmol) surowego aldehydu (S)-(+)-**2b** otrzymano 15,96 g surowej mieszaniny diastereoizomerycznych hydroksysulfonów (15S)-**3b**.

1-[(4Z)-6-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(3R)-3-(tert-Butylodiinetylosililoksy)-4-[3-(trifluorometylo)fenoksy]-1-butenylo]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklopentylo]-4-heksenylo]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo [2.2.2] oktan (4a)

Do roztworu surowej mieszaniny hydroksysulfonów (15R)-**3a** (16,72 g) w THF (20 ml) dodano nasycony metanolowy roztwór Na₂HPO₄ (60 ml), a następnie porcjami przez 4 h amalgamat sodowy (21,0 g, 182,69 mmol Na, 20%). Mieszanie kontynuowano przez kolejne 16 godz. w temp. pokojowej. Po upływie tego czasu roztwór zdekantowano znad rtęci i odparowano na wyparce próżniowej. Do pozostałości dodano wodę (80 ml), octan etylu (80 ml) i rozdzielono warstwę wodną od organicznej. Warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (3 x 50 ml). Połączone warstwy organiczne suszono nad bezwodnym Na₂SO₄ (30 g). Środek suszący odsączono a przesącz odparowano na wyparce próżniowej. Otrzymano surową olefinę (15R)-**4a** (14,44 g), którą bez oczyszczania użyto do dalszych etapów syntezy.

1-[(4Z)-6-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(3S)-3-(tert-Butylodimetylosililoksy)-4-[3-(trifluorometylo)fenoksy]-1-butenylo]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklopentylo]-4-heksenylo]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo [2.2.2] oktan (4b)

W ten sam sposób z 15,96 g surowej mieszaniny hydroksysulfonów (15S)-**3b** otrzymano 12,92 g surowej olefiny (15S)-**4b**.

(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroksy-2-[(1E,3R)-3-hydroksy-4-[3-(trifluorometylo)fenoksy]-1-butenylo]cyklopentylo]-5-heptenian 2,2-bis(hydroksymetylo)propylu (5a)

Do roztworu surowej sililowej pochodnej prostaglandynowej (15R)-**4a** (14,44 g) w bezwodnym THF (20 ml) wkroplono fluorek tetrabutylamoniowy (30 ml, 1,0 M w THF) i ogrzewano w temp. 60°C przez 2 godz. Po upływie tego czasu odparowano THF, a oleistą pozostałość rozcieńczono 10%-owym wodnym roztworem kwasu cytrynowego (60 ml) w celu zhydrolizowania grupy zabezpieczającej

4-metyl-OBO. Po upływie 15 min. produkt reakcji wysolono chlorkiem sodu, oddzielono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt (17,48 g) oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, metanol/AcOEt w gradiencie stężeń 2%–6%) otrzymując pentaol (15*R*)-(+)-**5a** (6,17 g, 87,0% wydajności z **LA-5**, **5a** : **5b** : (5*E*,15*R*)-izomer = 91,36% : 0,18% : 8,46%). $[\alpha]_D^{20} = +18,72^\circ$ (c 1,0, CHCl₃). FT-IR (cienki film) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3369, 2934, 1716, 1592, 1493, 1451, 1330, 1240, 1167, 1125, 1040, 972, 792, 698. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, 25°C) δ (ppm): 0,82 (s, 3H, -CH₃), 1,50 (m, 1H, CH-1 pierścienia cyklopentanowego), 1,66–1,70 (m, 3H, CH₂-3 łańcucha a i jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego), 2,04 (m, 2H, jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha α i jeden proton z grupy CH₂-7 łańcucha α), 2,11 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha a), 2,24–2,34 (m, 5H, jeden proton z grupy CH₂-7 i CH₂-2 łańcucha a, jeden proton z grupy CH₂-4 i CH-2 pierścienia cyklopentanowego), 3,51 (s, 4H, dwie grupy -CH₂OH), 3,92 (m, 1H, CH-3 pierścienia cyklopentanowego), 3,97 (m, 2H, CH₂-4 łańcucha ω), 4,07 (s, 2H, CH₂-1 łańcucha a), 4,11 (m, 1H, CH-5 pierścienia cyklopentanowego), 4,49 (m, 1H, CH-3 łańcucha ω), 5,32 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,40 (m, 1H, CH-6 łańcucha α), 5,66 (m, 2H, CH-1 i CH-2 łańcucha ω), 7,08 (dd, J = 2,4 and 8,4 Hz, 1H, aromatyczny CH-6), 7,14 (m, 1H, aromatyczny CH-2), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H, aromatyczny CH-4), 7,37 (m, 1H, aromatyczny CH-5). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm): 16,71 (-CH₃), 24,56 (C-3 łańcucha α), 25,47 (C-7 łańcucha α), 26,39 (C-4 łańcucha α), 33,33 (C-2 łańcucha α), 40,47 (-C(CH₃)(CH₂OH)₂), 42,80 (C-4 pierścienia cyklopentanowego), 49,69 (C-1 pierścienia cyklopentanowego), 55,44 (C-2 pierścienia cyklopentanowego), 66,46 (2C, -C(CH₃)(CH₂OH)₂), 66,50 (CH₂-1 łańcucha a), 70,97 (C-3 łańcucha ω), 71,87 (C-4 łańcucha ω), 72,39 (C-5 pierścienia cyklopentanowego), 77,35 (C-3 pierścienia cyklopentanowego), 111,44 (q, J = 4,0 Hz, aromatyczny C-2), 117,67 (q, J = 4,0 Hz, aromatyczny C-4), 118,01 (aromatyczny C-6), 124,37 (q, J = 273,0 Hz, -CF₃), 129,20 (C-6 łańcucha α), 129,38 (C-5 łańcucha α), 130,02 (C-5 aromatyczny), 130,26 (C-2 łańcucha ω), 131,77 (q, J = 32,0 Hz, aromatyczny C-3), 135,53 (C-1 łańcucha ω), 158,68 (aromatyczny C-1), 174,59 (C=O). HRMS (ESI): obliczono dla C₂₈H₃₉O₈F₃Na [M + Na]⁺ 583,24892; znaleziono 583,2495.

HPLC: Gemini C18, 3 μm , 250 x 4,6 mm, KH₂PO₄ (4 g/l):CH₃CN:MeOH (90:5:5) (faza A)/CH₃CN (faza B) w gradiencie stężeń 67%–10%, 1,0 ml/min, R_t = 36,13 min. (8,46% - (5*E*,15*R*)-izomer) R_t = 37,96 min. (0,18% - (15*S*)-(+)-**5b**), R_t = 39,62 min. (91,36% - (15*R*)-(+)-**5a**).

HPLC-MS (ESI): Gemini C18, 3 μm , 250 x 4,6 mm, KH₂PO₄ (4 g/l):CH₃CN:MeOH (90:5:5) (faza A)/CH₃CN (faza B) w gradiencie stężeń 67%–10%, 1,0 ml/min, R_t = 37,33 min. (m/z = 561,2 [M + H]⁺ - (5*E*, 15*R*)-izomer), R_t = 37,90 min. (m/z = 561,2 [M + H]⁺ - (15*S*)-(+)-**5b**), R_t = 40,56 min. (m/z = 561,2 [M + H]⁺ - (15*R*)-(+)-**5a**).

(5Z)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Dihydroksy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroksy-4-[3-(trifluorometylo)-fenoksy]-1-butenylo]cyklopentylo]-5-heptenian 2,2-bis(hydroksymetylo)propylu (5b**)**

Tą samą drogą z 12,92 g surowej olefiny (15*S*)-(+)-**4b** otrzymano 4,90 g (85,6% wydajności z **LA-5**, **5a** : **5b** : (5*E*,15*S*)-izomer = 0,53% : 91,1% : 8,37%) pentaolu (15*S*)-(+)-**5b**. $[\alpha]_D^{20} = +23,80^\circ$ (c 1,0, CHCl₃). FT-IR (cienki film) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3368, 2962, 2935, 2879, 1726, 1592, 1493, 1450, 1330, 1241, 1167, 1125, 1039, 972, 916, 882, 792, 699. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, 25°C) δ (ppm): 0,84 (s, 3H, -CH₃), 1,55 (m, 1H, CH-1 pierścienia cyklopentanowego), 1,70 (m, 2H, CH₂-3 łańcucha α), 1,80 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego), 2,12–2,24 (m, 4H, CH₂-4 i jeden proton z grupy CH₂-7 łańcucha α , jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego), 2,24–2,38 (m, 3H, CH₂-2 i jeden proton z grupy CH₂-7 łańcucha α), 2,42 (m, 1H, CH-2 pierścienia cyklopentanowego), 3,53 (s, 4H, dwie grupy -CH₂OH), 3,95 (dd, J = 7,7 i 9,4 Hz) jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha ω), 3,97 (m, 1H, CH-3 pierścienia cyklopentanowego), 4,04 (dd, J = 3,8 i 9,4 Hz, jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha ω), 4,09 (d, J = 11,5 Hz, jeden proton z grupy CH₂-1 łańcucha α), 4,11 (d, J = 11,5 Hz, jeden proton grupy CH₂-1 łańcucha α), 4,15 (m, 1H, CH-5 pierścienia cyklopentanowego), 4,54 (m, 1H, CH-3 łańcucha ω), 5,35 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,45 (m, 1H, CH₆ łańcucha α), 5,70 (dd, J = 5,6 i 15,5 Hz, CH-2 łańcucha ω), 5,72 (dd, J = 8,3 i 15,5 Hz, CH-1 łańcucha ω), 7,10 (dd, J = 2,1 i 8,45 Hz, 1H, aromatyczny CH-6), 7,15 (m, 1H, aromatyczny CH-2), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H, aromatyczny CH-4), 7,38 (m, 1H, aromatyczny CH-5). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm): 16,82 (-CH₃), 24,64 (C-3 łańcucha α), 25,68 (C-7 łańcucha α), 26,44 (C-4 łańcucha α), 33,39 (C-2 łańcucha α), 40,56 (-C(CH₃)(CH₂OH)₂), 42,91 (C-4 pierścienia cyklopentanowego), 50,31 (C-1 pierścienia cyklopentanowego), 55,65 (C-2 pierścienia cyklopentanowego), 66,60 (2C, -C(CH₃)(CH₂OH)₂), 66,68 (CH₂-1 łańcucha α), 70,50 (C-3 łańcucha ω), 72,08 (C-4 łańcucha ω), 72,89 (C-5 pierścienia cyklopentanowego), 77,88 (C-3 pierścienia cyklopentanowego), 111,51 (q, J = 3,8 Hz, aromatyczny C-2), 117,71 (q, J = 3,8 Hz, aromatyczny C-4), 118,08 (s, aromatyczny C-6), 123,90 (q, J = 271,0 Hz, -CF₃), 129,34 (C-6

łańcucha a), 129,42 (C-5 łańcucha α), 129,62 (C-2 łańcucha ω), 130,03 (aromatyczny C-5), 131,82 (q, $J = 32,2$ Hz, aromatyczny C-3), 134,66 (C-1 łańcucha ω), 158,72 (aromatyczny C-1), 174,56 (C=O). HRMS (ESI): obliczono dla $C_{28}H_{39}O_8F_3Na$ $[M + Na]^+$ 583,24892; znaleziono 583,2507.

HPLC: Gemini C18, 3 μ m, 250 x 4,6 mm, KH_2PO_4 (4 g/l): CH_3CN : $MeOH$ (90:5:5) (faza A)/ CH_3CN (faza B) w gradiencie stężeń 67%–10%, 1,0 ml/min, $R_t = 35,43$ min. (8,37% - (5*E*,15*S*)-izomer, $R_t = 37,96$ min. (91,1% - (15*S*)-(+)-**5b**), $R_t = 39,62$ min. (0,53% - (15*R*)-(+)-**5a**).

HPLC-MS (ESI): Gemini C18, 3 μ m, 250 x 4,6 mm, KH_2PO_4 (4 g/l): CH_3CN : $MeOH$ (90:5:5) (faza A) CH_3CN (faza B) w gradiencie stężeń 67%–10%, 1,0 ml/min, $R_t = 35,68$ min. ($m/z = 561,2$ $[M + H]^+$ - (5*E*,15*S*)-izomer), $R_t = 37,90$ min. ($m/z = 561,2$ $[M + H]^+$ - (15*S*)-(+)-**5b**), $R_t = 4050$ min. ($m/z = 5612$ $[M + H]^+$ - (15*R*)-(+)-**5a**).

Kwas(5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroksy-2-[(1*E*,3*R*)-3-hydroksy-4-[3-(trifluorometylo)fenoksy]-1-butenylo]cyklopentylo]-5-heptenowy (6a)

Do roztworu estru (15*R*)-(+)-**5a** (3,4 g, 6,065 mmol) w metanolu (15 ml) dodano $LiOH \cdot H_2O$ (1,78 g, 42,455 mmol). Otrzymaną zawiesinę mieszano w temp. pokojowej przez 24 godz. Po upływie tego czasu metanol odparowano na wyparce próżniowej. Pozostałość rozpuszczono w wodzie (150 ml) i zakwaszono kwasem cytrynowym do pH 3–4. Produkt reakcji ekstrahowano octanem etylu (4 x 25 ml). Połączone warstwy organiczne suszono nad bezwodnym Na_2SO_4 (10 g). Środek suszący odsączono, a przesącz zatężono na wyparce próżniowej. Surowy produkt (3,1 g) oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, metanol/ $AcOEt$ w gradiencie stężeń 10%–80%) otrzymując fluprostenol (15*R*)-(+)-**6a** (2,72 g, 97,0%, **6a** : **6b** : (5*E*,15*R*)-izomer = 91,84% : 0,18% : 7,98%). $[\alpha]_D^{20} = +21,10^\circ$ (c 1,0, $CHCl_3$). FT-IR (cienki film) ν_{max} (cm^{-1}): 3363, 3009, 1710, 1593, 1493, 1451, 1330, 1239, 1168, 1125, 1066, 1035, 972, 913, 882, 792, 698. 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, $25^\circ C$) δ (ppm): 1,50 (m, 1H, CH-1 pierścienia cyklopentanowego), 1,64 (m, 2H, CH_2 -3 łańcucha α), 1,71 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -4 pierścienia cyklopentanowego), 2,09 - 2,11 (m, 3H, CH_2 -4 i jeden proton z grupy CH_2 -7 łańcucha α), 2,19 - 2,40 (m, 5H, CH_2 -2 i jeden proton z grupy CH_2 -7 łańcucha α , jeden proton z grupy CH_2 -4 i CH-2 pierścienia cyklopentanowego), 3,93 (m, 1H, CH-3 pierścienia cyklopentanowego), 3,98 (m, 2H, CH_2 -4 łańcucha ω), 4,14 (m, 1H, CH-5 pierścienia cyklopentanowego), 4,52 (m, 1H, CH-3 łańcucha ω), 5,35 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,44 (m, 1H, CH-6 łańcucha α), 5,67 (m, 2H, CH-1 i CH-2 łańcucha ω), 7,09 (dd, $J = 2,1$ i 8,3 Hz, aromatyczny CH-6), 7,15 (m, 1H, aromatyczny CH-2), 7,21 (d, $J = 7,7$ Hz, aromatyczny CH-4), 7,38 (m, 1H, aromatyczny CH-5). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$) δ (ppm): 24,47 (C-3 łańcucha α), 25,14 (C-7 łańcucha α), 26,27 (C-4 łańcucha α), 32,95 (C-2 łańcucha α), 42,59 (C-4 pierścienia cyklopentanowego), 50,01 (C-1 pierścienia cyklopentanowego), 55,32 (C-2 pierścienia cyklopentanowego), 70,69 (C-3 łańcucha ω), 71,81 (C-4 łańcucha ω), 72,14 (C-5 pierścienia cyklopentanowego), 77,20 (C-3 pierścienia cyklopentanowego), 111,41 (q, $J = 3,8$ Hz, aromatyczny C-2), 117,66 (q, $J = 4,0$ Hz, aromatyczny C-4), 118,0 (aromatyczny C-6), 123,86 (q, $J = 271,2$ Hz, $-CF_3$), 128,93 (C-6 łańcucha α), 129,60 (C-5 łańcucha α), 129,93 (C-2 łańcucha ω), 130,0 (aromatyczny C-5), 131,77 (q, $J = 32,2$ Hz, aromatyczny C-3), 135,19 (C-1 łańcucha ω), 158,69 (aromatyczny C-1), 176,75 (C=O). HRMS (ESI): obliczono dla $C_{23}H_{29}O_6F_3Na$ $[M + Na]^+$ 481,18084; znaleziono 481,1802.

HPLC: Gemini C18, 3 μ m, 250 x 4,6 mm, w gradiencie stężeń 67% - 10% KH_2PO_4 (4 g/l): CH_3CN : $MeOH$ (90:5:5) (faza A)/ CH_3CN (faza B), 1,0 ml/min, $R_t = 30,43$ min. (7,98% - (5*E*,15*R*)-izomer), $R_t = 33,18$ min. (0,18% - (15*S*)-(+)-**6b**), $R_t = 34,23$ min. (91,84% - (15*R*)-(+)-**6a**).

HPLC-MS (ESI): Gemini C18, 3 μ m, 250 x 4,6 mm, w gradiencie stężeń 67% - 10% KH_2PO_4 (4 g/l): CH_3CN : $MeOH$ (90:5:5) (faza A)/ CH_3CN (faza B), 1,0 ml/min, $R_t = 36,06$ min. ($m/z = 497,4$ $[M + H]^+$ - (5*E*,15*R*)-izomer), $R_t = 37,87$ min. ($m/z = 497,4$ $[M + H]^+$ - (15*S*)-(+)-**6b**), $R_t = 38,62$ min. ($m/z = 497,4$ $[M + H]^+$ - (15*R*)-(+)-**6a**).

Kwas (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroksy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroksy-4-[3-(trifluorometylo)fenoksy]-1-butenylo]cyklopentylo]-5-heptenowy (6b)

W analogiczny sposób z 3,10 g (5,530 mmol) estru (15*S*)-(+)-**5b** otrzymano 2,44 g (96,4%, **6a** : **6b** : (5*E*, 15*S*)-izomer = 0,53% : 91,37% : 8,10%) kwasu (15*S*)-(+)-**6b**. $[\alpha]_D^{20} = +23,95^\circ$ (c 1,0, $CHCl_3$). FT-IR (cienki film) ν_{max} (cm^{-1}): 3370, 3009, 2935, 1709, 1593, 1450, 1330, 1239, 1168, 1126, 1066, 1036, 972, 913, 882, 792, 698. 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, $25^\circ C$) δ (ppm): 1,48 (m, 1H, CH-1 pierścienia cyklopentanowego), 1,63 (m, 2H, CH_2 -3 łańcucha α), 1,77 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -4 pierścienia cyklopentanowego), 2,10 (m, 2H, CH_2 -4 łańcucha α), 2,18 (m, 2H, CH_2 -7 łańcucha α), 2,22 - 2,29 (m, 3H, jeden proton z grupy CH_2 -4 pierścienia cyklopentanowego i CH_2 -2 łańcucha α), 2,38 (m, 1H, CH-2 pierścienia cyklopentanowego), 3,95 (dd, $J = 7,4$ i 9,4 Hz, jeden proton z grupy CH_2 -4 łańcucha

ω), 3,98 (m, 1H, CH-3 pierścienia cyklopentanowego), 4,02 (dd, J = 3,5 i 9,4 Hz, jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha ω), 4,18 (m, 1H, CH-5 pierścienia cyklopentanowego), 4,56 (m, 1H, CH-3 łańcucha ω), 5,35 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,47 (m, 1H, CH-6 łańcucha α), 5,68 (dd, J = 5,6 i 15,4 Hz, CH-2 łańcucha ω), 5,71 (dd, J = 8,2 i 15,4 Hz, CH-1 łańcucha ω), 7,07 (dd, J = 2,1 i 8,4 Hz, 1H, aromatyczny CH-6), 7,13 (m, 1H, aromatyczny CH-2), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H, aromatyczny CH-4), 7,36 (m, 1H, aromatyczny CH-5), ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm): 24,44 (C-3 łańcucha α), 25,07 (C-7 łańcucha α), 26,20 (C-4 łańcucha α), 32,78 (C-2 łańcucha α), 42,90 (C-4 pierścienia cyklopentanowego), 50,60 (C-1 pierścienia cyklopentanowego), 55,56 (C-2 pierścienia cyklopentanowego), 70,78 (C-3 łańcucha ω), 71,85 (C-4 łańcucha ω), 72,58 (C-5 pierścienia cyklopentanowego), 77,65 (C-3 pierścienia cyklopentanowego), 111,56 (q, J = 4,1 Hz, aromatyczny C-2), 117,84 (q, J = 3,6 Hz, aromatyczny C-4), 118,09 (aromatyczny C-6), 123,88 (q, J = 272,4 Hz, -CF₃), 128,97 (C-6 łańcucha α), 129,52 (C-2 łańcucha ω), 129,70 (C-5 łańcucha α), 130,08 (aromatyczny C-5), 131,85 (q, J = 32,3 Hz, aromatyczny C-3), 135,07 (C-1 łańcucha ω), 158,63 (aromatyczny C-1), 177,29 (C=O), HRMS (ESI): obliczono dla C₂₃H₂₉O₆F₃Na [M + Na]⁺ 481,18084; znaleziono 481,1809.

HPLC: Gemini C18, 3 μm, 250 x 4,6 mm, KH₂PO₄ (4 g/l):CH₃CN:MeOH (90:5:5) (faza A)/CH₃CN (faza B) w gradiencie stężeń 67% - 10%, 1,0 ml/min, R_t = 29,52 min, (8,10% - (5E, 15S)-izomer), R_t = 33,18 min, (91,37% - (15S)-(+)-**6b**), R_t = 34,23 min, (0,53% - (15R)-(+)-**6a**).

HPLC-MS (ESI): Gemini C18, 3 μm, 250 x 4,6 mm, KH₂PO₄ (4 g/l):CH₃CN:MeOH (90:5:5) (faza A)/CH₃CN (faza B) w gradiencie stężeń 67% - 10%, 1,0 ml/min, R_t = 33,82 min. (m/z = 497,4 [M + H]⁺ - (5E, 15S)-izomer), R_t = 37,87 min. (m/z = 497,4 [M + H]⁺ - (15S)-(+)-**6b**), R_t = 38,62 min. (m/z = 497,4 [M + H] - (15S)-(+)-**6a**).

(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroksy-2-[(1E,3R)-3-hydroksy-4-[3-(trifluorometylo)-feno-ksy]-1-butenylo]cyklopentylo]-5-heptenian izopropylu (trawoprost) (1a)

Do roztworu fluprostenolu (15R)-(+)-**6a** (2,1 g, 4,58 mmol) w bezwodnym acetonie (20 ml) dodano DBU (4,8 ml, 32,06 mmol), a po upływie 5 min. 2-jodopropan (3,2 ml, 32,06 mmol). Otrzymany roztwór mieszano w temp. pokojowej przez 26 godz. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną rozcieńczono octanem etylu (150 ml). Wytrącony osad odsączono i przemyto octanem etylu (4 x 25 ml). Połączone frakcje octanowe zatężono na wyparce próżniowej do objętości około 50 ml, zakwaszono 3%-owym wodnym roztworem kwasu cytrynowego do pH 5 - 6 i oddzielono warstwę wodną od organicznej. Warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (3 x 25 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto nasyconym roztworem NaHCO₃ (1 x 150 ml), solanką (1 x 200 ml) i suszono nad bezwodnym Na₂SO₄ (20 g). Środek suszący odsączono, a przesącz zatężono na wyparce próżniowej. Surowy produkt (2,6 g) oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, 2-propa-nol/CH₂Cl₂ w gradiencie stężeń 6% - 10%) otrzymując trawoprost (15R)-(+)-**1a** (2,10 g, 91,5%, **1a** : **1b** : (5E,15R)-izomer = 91,95% : 0,18% : 7,87%), [α]_D²⁰ = +16,31° (c 1,0, CH₂Cl₂), (lit, [α]_D²⁰ = +14,6° (c 1,0, CH₂Cl₂))², FT-IR (cienki film) ν_{max} (cm⁻¹): 3376, 2975, 2934, 1727, 1592, 1493, 1450, 1375, 1241, 1168, 1127, 1066, 1035, 970, 951, 915, 882, 792, 698, ¹H NMR (C₆D₆, 600 MHz, 25°C) δ (ppm): 1,05 (s, 3H, -CH₃), 1,06 (s, 3H, -CH₃), 1,36 (CH-1 pierścienia cyklopentanowego), 1,63 (m, 2H, CH₂-3 łańcucha α), 1,88 (dd, J = 4,2 i 15,0 Hz, jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego), 2,06 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha α), 2,14 - 2,17 (m, 3H, CH₂-2 i jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha α), 2,22 (m, 2H, jeden proton z grupy CH₂-7 łańcucha α i jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego), 2,47 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-7 łańcucha α), 2,62 (m, 1H, CH-2 pierścienia cyklopentanowego), 3,41 (s, 1H, OH), 3,80 (dd, J = 4,2 i 9,6 Hz, jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha ω), 3,86 (dd, J = 6,9 i 9,6 Hz, jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha ω), 3,96 (m, 1H, CH-3 pierścienia cyklopentanowego), 4,08 (m, 1H, CH-5 pierścienia cyklopentanowego), 4,30 (m, 1H, OH), 4,52 (m, 1H, CH-3 łańcucha ω), 4,98 (septet, 1H, -CH(CH₃)₂), 5,38 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,54 (m, 1H, CH-6 łańcucha α), 5,66 (dd, J = 9,2 i 15,3 Hz, CH-1 łańcucha ω), 5,80 (dd, J = 7,2 i 15,3 Hz, CH-2 łańcucha ω), 6,90 (dd, J = 2,2 i 8,5 Hz, 1H, aromatyczny CH-6), 6,98 (m, 1H, aromatyczny CH-5), 7,05 (dd, J = 7,7 Hz, 1H, aromatyczny CH-4), 7,25 (m, 1H, aromatyczny CH-2), ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆, 25°C) δ (ppm): 21,74 (-CH₃), 21,76 (-CH₃), 25,19 (C-3 łańcucha α), 25,65 (C-7 łańcucha α), 26,90 (C-4 łańcucha α), 34,05 (C-2 łańcucha α), 43,52 (C-4 pierścienia cyklopentanowego), 50,18 (C-1 pierścienia cyklopentanowego), 55,80 (C-2 pierścienia cyklopentanowego), 67,61 (-CH(CH₃)₂), 71,45 (C-3 łańcucha ω), 72,16 (C-5 pierścienia cyklopentanowego), 72,29 (C-4 łańcucha ω), 77,63 (C-3 pierścienia cyklopentanowego), 111,87 (q, J = 3,8 Hz, aromatyczny C-2), 117,73 (q, J = 3,8 Hz, aromatyczny C-4), 118,44 (aromatyczny C-6), 124,80 (q, J = 274,2 Hz, -CF₃), 129,61 (C-6 łańcucha α), 129,80 (C-5 łańcucha α), 130,33 (aromatyczny C-5), 131,38 (C-2 łańcucha ω), 132,0 (q, J = 32,2 Hz,

aromatyczny C-3), 136,0 (C-1 łańcucha ω), 159,39 (aromatyczny C-1), 173,30 (C=O), HRMS (ESI): obliczono dla $C_{26}H_{35}O_6F_3Na$ $[M + Na]^+$ 523,2278; znaleziono 523,2272.

HPLC: AS-3R, 3 μ m, 150 x 4,6 mm, H_2O/CH_3CN w gradiencie stężeń 80%–10%, 1,0 ml/min. R_t = 32,670 min. (91,95% wydajności (15R)-(+)-**1a**), R_t = 35,97 min. (0,18% - (15S)-(+)-**1b**), R_t = 36,70 min. (7,87% - (5E,15R)-izomer).

HPLC-MS (ESI): AS-3R, 3 μ m, 150 x 4,6 mm, H_2O/CH_3CN w gradiencie stężeń 80%–10%, 1,0 ml/min. R_t = 34,60 min. (m/z = 501,3 $[M + H]^+$ - (15R)-(+)-**1a**), R_t = 38,67 min. (m/z = 501,3 $[M + H]^+$ - (15S)-(+)-**1b**), R_t = 39,40 min. (m/z = 501,3 $[M + H]^+$ - (5E,15R)-izomer).

(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroksy-2-[(1E,3S)-3-hydroksy-4-[3-(trifluorometylo)-feno-ksy]-1-butenylo]cyklopentylo]-5-heptenian izopropylu (1b)

W ten sam sposób z 1,80 g (3,93 mmol) kwasu (15S)-(+)-**6b** otrzymano 1,80 g (91,4%, **1a** : **1b** : (5E,15S)-izomer = 0,53% : 91,84% : 7,63%) estru (15S)-(+)-**1b**. $[\alpha]_D^{20}$ = +27,15° (c 1,0, CH_2Cl_2). FT-IR (cienki film) ν_{max} (cm^{-1}): 3394, 2981, 2936, 1726, 1593, 1493, 1450, 1330, 1241, 1168, 1127, 1109, 1066, 1036, 971, 917, 881, 792, 698. 1H NMR (C_6D_6 , 600 MHz, 25°C) δ (ppm): 1,05 (s, 3H, $-CH_3$), 1,06 (s, 3H, $-CH_3$), 1,38 (m, 1H, CH-1 pierścienia cyklopentanowego), 1,63 (m, 2H, CH_2 -3 łańcucha α), 1,85 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -4 pierścienia cyklopentanowego), 2,09 (m, 2H, jeden proton z grupy CH_2 -4 pierścienia cyklopentanowego i jeden proton z grupy CH_2 -4 łańcucha α), 2,14–2,19 (m, 3H, jeden proton z grupy CH_2 -4 i CH_2 -2 łańcucha α), 2,30 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -7 łańcucha α), 2,45 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -7 łańcucha α), 2,59 (m, 1H, CH-2 pierścienia cyklopentanowego), 3,30 (br s, -OH), 3,73 (br s, -OH), 3,94 (br s, -OH), 3,79 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH_2 -4 łańcucha ω), 3,97 (s, 1H, CH-3 pierścienia cyklopentanowego), 4,08 (m, 1H, CH-5 pierścienia cyklopentanowego), 4,51 (m, 1H, CH-3 łańcucha ω), 4,99 (septet, 1H, $-CH(CH_3)_2$), 5,38 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,57 (m, 1H, CH-6 łańcucha α), 5,75–5,78 (m, 2H, CH-1 i CH-2 łańcucha ω), 6,87 (aromatyczny CH-6), 6,97 (aromatyczny CH-5), 7,04 (aromatyczny CH-4) i 7,23 (aromatyczny CH-2). ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6 , 25°C) δ (ppm): 21,74 ($-CH_3$), 21,75 ($-CH_3$), 25,2 (C-3 łańcucha α), 25,78 (C-7 łańcucha α), 26,89 (C-4 łańcucha α), 34,0 (C-2 łańcucha α), 43,62 (C-4 pierścienia cyklopentanowego), 50,87 (C-1 pierścienia cyklopentanowego), 55,80 (C-2 pierścienia cyklopentanowego), 67,72 ($-CH(CH_3)_2$), 70,61 (C-3 łańcucha ω), 72,46 (C-4 łańcucha ω), 72,63 (C-5 pierścienia cyklopentanowego), 78,05 (C-3 pierścienia cyklopentanowego), 111,85 (q, J = 4,0 Hz, aromatyczny C-2), 117,74 (q, J = 3,6 Hz, aromatyczny C-4), 118,45 (aromatyczny C-6), 124,76 (q, J = 272,3 Hz, $-CF_3$), 129,73 (C-6 łańcucha α), 129,75 (C-5 łańcucha α), 130,29 (aromatyczny C-5), 130,55 (C-2 łańcucha ω), 132,0 (q, J = 32,2 Hz, aromatyczny C-3), 134,54 (C-1 łańcucha ω), 159,36 (aromatyczny C-1), 173,44 (C=O).

HRMS (ESI): obliczono dla $C_{26}H_{35}O_6F_3Na$ $[M + Na]^+$ 523,2278; znaleziono 523,2287 HPLC: AS-3R, 3 μ m, 150 x 4,6 mm, H_2O/CH_3CN w gradiencie stężeń 80% - 10%, 1,0 ml/min. R_t = 32,67 min. (0,53% - (15R)-(+)-**1a**), R_t = 35,97 min. (91,84% - (15S)-(+)-**1b**), R_t = 39,43 min. (7,63% - (5E,15S)-izomer).

HPLC-MS (ESI): AS-3R, 3 μ m, 150 x 4,6 mm, H_2O/CH_3CN w gradiencie stężeń 80% - 10%, 1,0 ml/min. R_t = 34,60 min. (m/z = 501,3 $[M + H]^+$ - (15R)-(+)-**1a**), R_t = 38,67 min. (m/z = 501,3 $[M + H]^+$ - (15S)-(+)-**1b**), R_t = 41,86 min. (m/z = 501,3 $[M + H]^+$ - (5E,15S)-izomer).

Przykład 2

Synteza bimatoprostu (3S)-(+)-7a i jego epimeru (3R)-(+)-7b (Schemat 2)

1-[(4Z)-6-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1R/1S,2R/2S,3S)-3-tert-Butylodimetylosililoksy]-5-fenilo-1-(fenylosulfonylo)-1-pentylo]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklopentylo]-4-heksenylo]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2] oktan (9a)

Do roztworu diizopropyluaminy (8,0 ml, 56,34 mmol) w bezwodnym THF (40 ml), mieszanego w atmosferze argonu i schłodzonego do temp. -60°C, wdroplono roztwór *n*-BuLi (33,0 ml, 52,80 mmol, 1,6 M w heksanie) a następnie roztwór sulfonu **LA-5** (26,50 g, 38,12 mmol, 83,1% *de*) w bezwodnym THF (40 ml). Otrzymany roztwór mieszało w temp. -60°C przez 30 min., po czym wdroplono roztwór aldehydu (S)-(-)-**8a** (13,4 g, 48,12 mmol) w bezwodnym THF (10 ml). Po upływie 20 min. usunięto łaźnię chłodzącą, dodano solankę (30 ml) i rozdzielono warstwy wodną od eterowej. Warstwę wodną ekstrahowano THF (3 x 50 ml). Połączone warstwy organiczne suszono nad bezwodnym Na_2SO_4 (20 g). Środek suszący odsączono, a przesącz zatężono na wyparce próżniowej. Otrzymano surową mieszaninę diastereoizomerycznych hydroksysulfonów (15S)-**9a** (39,62 g), którą bez oczyszczania użyto do dalszych etapów syntezy.

1-[(4Z)-6-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1R/1S,2R/2S,3S)-3-(tert-Butylodimetylosililoksy)-5-fenilo-1-(fenylosulfonylo)-1-pentylo]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklopentylo]-4-heksenylo]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2] oktan (9b)

W analogiczny sposób z 28,0 g (40,28 mmol, 83,1% *de*) sulfonu **LA-5** i 13,8 g (49,56 mmol) aldehydu (*R*)-(+)-**8b** otrzymano 41,72 g surowej mieszaniny diastereoizomerycznych hydroksysulfonów (15*R*)-**9b**.

1-[(4*Z*)-6-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-[(1*E*,3*S*)-3-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)-5-fenyl-1-pentenyl]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklopentyl]-4-hexenyl]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo [2.2.2] oktan (10a**)**

Do roztworu surowej mieszaniny hydroksysulfonów (15*S*)-**9a** (39,62 g) w THF (30 ml) dodano nasycony metanolewowy roztwór Na₂HPO₄ (200 ml), a następnie porcjami przez 4 h amalgamat sodowy (20 g, 173,99 mmol Na, 20%). Mieszanie kontynuowano przez kolejne 16 godz. Po upływie tego czasu roztwór zdekantowano znad rtęci i odparowano na wyparce próżniowej. Do pozostałości dodano wodę (250 ml) i octan etylu (150 ml), a następnie rozdzielono warstwę wodną od organicznej. Warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (3 x 100 ml). Połączone warstwy organiczne suszono nad bezwodnym Na₂SO₄ (20 g). Środek suszący odsączono, a przesącz odparowano na wyparce próżniowej. Otrzymano surową olefinę (15*S*)-**10a** (31,76 g), którą bez oczyszczania użyto do następnych etapów syntezy.

1-[(4*Z*)-6-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-[(1*E*,3*R*)-3-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)-5-fenyl-1-pentenyl]-3,5-bis(trietylosililoksy)cyklopentyl]-4-hexenyl]-4-metylo-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2] oktan (10b**)**

W ten sam sposób z 41,72 g surowej mieszaniny hydroksysulfonów (15*S*)-**9b** otrzymano 33,47 g surowej olefiny (15*S*)-**10b**.

(5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Dihydroksy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroksy-5-fenyl-1-pentyl]-5-heptenian 2,2-bis(hydroksymetylo)propylu (11a**)**

Do roztworu surowej siliolowej pochodnej prostaglandynowej (15*S*)-**10a** (31,76 g) w bezwodnym THF (100 ml) wklepiono fluorek tetrabutylamoniowy (115,0 ml, 115,0 mmol, 1,0 M w THF) i ogrzewano w temp. 60°C przez 2 godz. Po upływie tego czasu odparowano THF, a oleistą pozostałość rozcieńczono 10%-owym wodnym roztworem kwasu cytrynowego (200 ml) w celu zhydrolizowania grupy zabezpieczającej 4-metyl-OBO. Po upływie 15 min. produkt reakcji wysolono chlorkiem sodu, oddzielono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt (20,23 g) oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, metanol/octan etylu w gradiencie stężeń od 2% do 6%) otrzymując pentaol (15*S*)-(+)-**11a** (16,42 g, 87,8% wydajności z **LA-5**, **11a** : **11b** : (5*E*,15*S*)-izomer = 91,42% : 0,17% : 8,41%), [α]_D²⁰ = +29,58° (*c* 1,0, CHCl₃), FT-IR (cienki film) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3373, 3024, 2932, 2837, 1732, 1603, 1496, 1454, 1374, 1246, 1172, 1047, 972, 923, 748, 701, 609, ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, 25°C) δ (ppm): 0,84 (s, 3H, -CH₃), 1,48 (m, 1H, cyklopentanowy CH-1), 1,67–1,70 (m, 3H, CH₂-3 łańcucha α i jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego), 1,80 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha ω), 1,90 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha ω), 2,06–2,09 (m, 2H, jeden proton z grupy CH₂-7 i jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha α), 2,12–2,26 (m, 3H, jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego, jeden proton z grupy CH₂-4 i jeden proton z grupy CH₂-7 łańcucha α), 2,32 (m, 1H, cyklopentanowy CH-2), 2,34 (m, 2H, CH₂-2 łańcucha α), 2,67 (m, 2H, CH₂-5 łańcucha ω), 3,52 (m, 4H, dwie grupy -CH₂OH), 3,89 (m, 1H, cyklopentanowy CH-3), 4,06 (m, 1H, CH-3 łańcucha ω), 4,08 (m, 2H, CH₂-1 łańcucha α), 4,11 (m, 1H, cyklopentanowy CH-5), 5,34 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,42 (m, 1H, CH-6 łańcucha α), 5,45 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz i 15,29 Hz, CH-1 łańcucha ω), 5,58 (dd, *J* = 7,5 Hz i 15,2 Hz, CH-2 łańcucha ω), 7,17 (m, 1H, aromatyczny H-4), 7,19 (m, 2H, aromatyczne H-2 i H-6), 7,26 (m, 2H, aromatyczne H-3 i H-5). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm): 16,82 (-CH₃), 24,66 (C-3 łańcucha α), 25,57 (C-7 łańcucha α), 26,48 (C-4 łańcucha α), 31,81 (C-5 łańcucha ω), 33,45 (C-2 łańcucha α), 38,66 (C-4 łańcucha ω), 40,53 (-C(CH₃)(CH₂OH)₂), 42,78 (cyklopentanowy C-4), 49,47 (cyklopentanowy C-1), 55,42 (cyklopentanowy C-2), 66,51 (-CH₂C(CH₃)(CH₂OH)₂), 66,58 (2C, dwie grupy -CH₂OH), 72,38 (C-3 łańcucha ω), 72,45 (cyklopentanowy C-5), 77,54 (cyklopentanowy C-3), 125,80 (aromatyczny C-4), 128,36 (2C, aromatyczne C-3 i C-5), 128,5 (2C, aromatyczne C-2 i C-6), 129,31 (C-6 łańcucha α), 129,44 (C-5 łańcucha α), 133,29 (C-1 łańcucha ω), 135,16 (C-2 łańcucha ω), 141,89 (aromatyczny C-1), 174,61 (C=O). HRMS (ESI): obliczono dla C₂₈H₄₂O₇Na [M + Na]⁺ 513,28228; znaleziono 513,2837.

HPLC: Chiralpak OD-3R, 3 μ m, 150 x 4,6 mm, H₂O/TEA (1000/1, dostosowane do pH = 4,5 przy użyciu H₃PO₄ (faza A)/CH₃CN (faza B) w gradiencie stężeń 80%–10%, 1,0 ml/min. R_t = 25,01 min. (91,42% - (15*S*)-(+)-**11a**), R_t = 26,91 min. (8,41% - (5*E*,15*S*)-izomer) R_t = 27,68 min. (0,17% - (15*R*)-(+)-**11b**).

HPLC-MS (ESI): Chiralpak OD-3R, 3 μ m, 150 x 4,6 mm, H₂O/TEA (1000/1, dostosowane do pH = 4,5 przy użyciu H₃PO₄ (faza A)/CH₃CN (faza B) w gradiencie stężeń 80%–10%, 1,0 ml/min., R_t =

26,55 min. ($m/z = 490,2$ $[M + H]^+$ - (15S)-(+)-**11a**), $R_t = 28,34$ min. ($m/z = 490,2$ $[M + H]^+$ - (5E,15S)-izomer), $R_t = 30,03$ min. ($m/z = 490,2$ $[M + H]^+$ - (15R)-(+)-**11b**).

(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroksy-2-[(1E,3S)-3-hydroksy-5-fenilo-1-pentenilo]-cyklopentylo]-5-heptenian 2,2-bis(hydroksymetylo)propylu (11b)

Tą samą drogą z 33,47 g surowej olefiny (15S)-**10a** otrzymano 17,06 g (86,3% wydajności z **LA-5**, **11a** : **11b** : (5E,15R)-izomer = 0,27% : 91,34% : 8,39%) pentaolu (3R)-(+)-**11b**. $[\alpha]_D^{20} = +23,70^\circ$ (c 1,0, $CHCl_3$). FT-IR (cienki film) ν_{max} (cm^{-1}): 3363, 3061, 3024, 2933, 2847, 1715, 1603, 1496, 1454, 1247, 1173, 1031, 972, 923, 748, 701, 588. 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, $25^\circ C$) δ (ppm): 0,83 (s, 3H, $-CH_3$), 1,47 (m, 1H, cyklopentanowy C-1), 1,66 - 1,70 (m, 3H, CH_2 -3 łańcucha α i jeden proton z grupy CH_2 -4 pierścienia cyklopentanowego), 1,85 (m, 2H, CH_2 -4 łańcucha ω), 2,09 - 2,11 (m, 3H, CH_2 -4 i jeden proton z grupy CH_2 -7 łańcucha α), 2,18–2,23 (m, 2H, jeden proton z grupy CH_2 -7 łańcucha α i jeden proton z grupy CH_2 -4 pierścienia cyklopentanowego), 2,30 (m, 1H, cyklopentanowy CH-2), 2,32 (m, 2H, CH_2 -2 łańcucha α), 2,66 (m, 1H, CH-5 łańcucha ω), 2,72 (m, 1H, CH-5 łańcucha ω), 3,50 (m, 4H, dwie grupy $-CH_2OH$), 3,91 (m, 1H, cyklopentanowy CH-3), 4,06 (m, 2H, CH_2 -1 łańcucha α), 4,08 (m, 1H, CH-3 łańcucha ω), 4,11 (m, 1H, cyklopentanowy CH-5), 5,33 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,43 (m, 1H, CH-6 łańcucha α), 5,52 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz i $15,4$ Hz, CH-1 łańcucha ω), 5,62 (dd, $J = 6,0$ Hz i $15,4$ Hz, 1H, CH-2 łańcucha ω), 7,16 (m, 1H, aromatyczny H-4), 7,17 (m, 2H, aromatyczne H-2 i H-6), 7,26 (m, 2H, aromatyczne H-3 i H-5), ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$) δ (ppm): 16,75 ($-CH_3$), 24,59 (C-3 łańcucha α), 25,50 (C-7 łańcucha α), 26,39 (C-4 łańcucha α), 31,76 (C-5 łańcucha ω), 33,35 (C-2 łańcucha α), 38,60 (C-4 łańcucha ω), 40,48 ($-C(CH_3)(CH_2OH)_2$), 42,87 (cyklopentanowy C-4), 50,17 (cyklopentanowy C-1), 55,13 (cyklopentanowy C-2), 66,35 (2C, dwie grupy $-CH_2OH$), 66,54 ($-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$), 71,47 (C-3 łańcucha ω), 72,55 (cyklopentanowy C-5), 77,63 (cyklopentanowy C-3), 125,75 (aromatyczny C-4), 128,32 (2C, aromatyczne C-3 i C-5), 128,39 (2C, aromatyczne C-2 i C-6), 129,32 (C-5 łańcucha α), 129,35 (C-6 łańcucha α), 131,95 (C-1 łańcucha ω), 134,58 (C-2 łańcucha ω), 141,92 (aromatyczny C-1), 174,64 (C=O). HRMS (ESI): obliczono dla $C_{28}H_{42}O_7Na$ $[M + Na]^+$ 513,28228; znaleziono 513,2829.

Chiral HPLC: Chiralpak OD-3R, 3 μm , 150 x 4,6 mm, H_2O/TEA (1000/1, dostosowane do pH = 4,5 przy użyciu H_3PO_4 (faza A)/ CH_3CN (faza B) w gradiencie stężeń 80%–10%, 1,0 ml/min. $R_t = 25,01$ min. (0,27% - (15S)-(+)-**11a**), $R_t = 27,68$ min. (91,34% - (15R)-(+)-**11b**), $R_t = 30,19$ min. (8,39% - (5E,15R)-izomer).

HPLC-MS (ESI): Chiralpak OD-3R, 3 μm , 150 x 4,6 mm, H_2O/TEA (1000/1, dopasowane do pH = 4,5 with H_3PO_4 (faza A)/ CH_3CN (faza B) w gradiencie stężeń 80% - 10%, 1,0 ml/min. $R_t = 26,55$ min. ($m/z = 490,2$ $[M + H]^+$ - (15S)-(+)-**26a**), $R_t = 30,03$ min. ($m/z = 490,2$ $[M + H]^+$ (15R)-(+)-**26b**), $R_t = 31,58$ min. ($m/z = 490,2$ $[M + H]^+$ - (5E,15R)-izomer).

(5Z)-N-etylo-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroksy-2-[(1E,3S)-3-hydroksy-5-fenilo-1-pentenilo]-cyklopentylo]hept-5-enamid (7a)

Pentaol (15S)-(+)-**11a** (11,0 g, 22,42 mmol) rozpuszczono w 70% wodnym roztworze $EtNH_2$ (50 ml). Otrzymany roztwór mieszano w temp. pokojowej przez 72 h. Po zakończeniu reakcji (TLC, metanol/chlorek metylenu 10%), roztwór zatężono na wyparce próżniowej. Oleistą pozostałość rozcieńczyło solanką (40 ml) i octanem etylu (40 ml), a następnie rozdzielono warstwy wodną od organicznej. Warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (3 x 40 ml). Połączone warstwy organiczne suszono nad bezwodnym Na_2SO_4 (20 g). Środek suszący odsączono, a przesącz zatężono na wyparce próżniowej. Surowy produkt (9,72 g) oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, metanol/octan etylu w gradiencie stężeń od 5% do 10%) otrzymując bimatoprost (15S)-(+)-**7a** (8,12 g, 87,2%, **7a** : **7b** : (5E,15S)-izomer = 91,50% : 0,12% : 8,38%) w postaci jasnożółtego oleju. Otrzymany olej macerowano eterem *tert*-butylowo-metylowym (50 ml), wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano (octan etylu/eter *tert*-butylowo-metylowy) otrzymując bimatoprost (15S)-(+)-**7a** o farmaceutycznym stopniu czystości (6,80 g, 83,7% wydajności, czystość HPLC 99,34%, **7a** : (5E,15S)-izomer = 99,36%:0,64%, 98,72% *de*) w postaci białego proszku, $[\alpha]_D^{20} = +39,07^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2).

(lit.³ $[\alpha]_D^{20} = +32,7^\circ$ (c 0,33, CH_2Cl_2)), temp. top, $65,70 - 72,70^\circ C$, maksimum $69,52^\circ C$, narost temp, $10,00^\circ C/min$ (lit.² mp $67 - 68^\circ C$), FT-IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3420, 3327, 3084, 3011, 2914, 2865, 2933, 1620, 1546, 1496, 1456, 1372, 1317, 1290, 1249, 1151, 1097, 1055, 1027, 976, 920, 698, 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, $25^\circ C$) δ (ppm): 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $-CH_2CH_3$), 1,46 (m, 1H, cyklopentanowy CH-1), 1,62 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -3 łańcucha α), 1,68 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -3 łańcucha α), 1,74 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -4 pierścienia cyklopentanowego), 1,78 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -4 łańcucha ω), 1,90 (m, 1H, jeden proton z grupy CH_2 -4 łańcucha ω),

2,02–2,06 (m, 2H, jeden proton z grupy CH₂-4 i jeden z grupy CH₂-7 łańcucha α), 2,11–2,15 (m, 3H, CH₂-2 łańcucha α i jeden proton z grupy CH₂-4 łańcucha α), 2,21 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego), 2,29 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-7 łańcucha α), 2,34 (m, 1H, cyklopentanowy CH-2), 2,67 (m, 2H, CH₂-5 łańcucha ω), 3,22 (m, 2H, -CH₂CH₃), 3,55 (s, 3H, trzy grupy -OH), 3,91 (m, 1H, cyklopentanowy CH-3), 4,08 (m, 1H, CH-3 łańcucha ω), 4,12 (m, 1H, cyklopentanowy CH-5), 5,34 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,41 (m, 1H, CH-6 łańcucha α), 5,47 (dd, J = 9,0 i 15,3 Hz, 1H, CH-1 łańcucha ω), 5,59 (dd, J = 7,3 Hz i 15,3 Hz, 1H, CH-2 łańcucha ω), 5,98 (t, J = 5,1 Hz, 1H, >NH), 7,17 (m, 1H, aromatyczny H-4), 7,18 (m, 2H, aromatyczny H-2 i H-6), 7,26 (m, 2H, aromatyczne H-3 i H-5). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm): 14,77 (-CH₂CH₃), 25,38 (C-7 łańcucha α), 25,63 (C-3 łańcucha α), 26,70 (C-4 łańcucha α), 31,88 (C-5 łańcucha ω), 34,40 (-CH₂CH₃), 35,82 (C-2 łańcucha α), 38,75 (C-4 łańcucha ω), 42,93 (cyklopentanowy C-4), 50,19 (cyklopentanowy C-1), 55,47 (cyklopentanowy C-2), 72,25 (C-3 łańcucha ω), 72,33 (cyklopentanowy C-5), 77,67 (cyklopentanowy C-3), 125,77 (aromatyczny C-4), 128,35 (2C, aromatyczne C-3 i C-5), 128,35 (2C, aromatyczne C-2 i C-6), 142,0 (aromatyczny C-1), 129,18 (C-6 łańcucha α), 129,66 (C-5 łańcucha α), 133,20 (C-1 łańcucha ω), 135,12 (C-2 łańcucha ω), 173,42 (C=O). HRMS (ESI): obliczono dla C₂₅H₃₇NO₄Na [M + Na]⁺ 438,26148; znaleziono 438,2632.

HPLC: Kinetex XB-C18, 2,6 μm, 150 x 4,6 mm, H₂O/CH₃CN (8:2, faza A)/ H₂O/CH₃CN (1:1, faza B) w gradiencie stężeń 90% - 70%, 1,0 ml/min. R_t = 21,44 min. (0,12% - (15R)-(+)-**7b**), R_t = 21,85 min. (8,38% - (5E,15S)-izomer), R_t = 22,56 min. (91,50% - (15S)-(+)-**7a**).

HPLC-MS (ESI): Kinetex XB-C18, 2,7 μm, kolumna 150 x 4,6 mm, (600 μl NH₃ · H₂O : 500 μl CH₃COOH : 1 dm³ H₂O) : CH₃CN (8:2, faza A)/(600 μl NH₃ · H₂O : 500 μl CH₃COOH : 1 dm³ H₂O) : CH₃CN (8:1, faza B) w gradiencie stężeń 100% - 75%, 1,0 ml/min. R_t = 21,79 min. (m/z = 416,3 [M + H]⁺ dla (15R)-(+)-**7b**), R_t = 22,33 min. (m/z = 416,3 [M + H]⁺ dla (5E,15S)-(+)-**7a**), R_t = 22,91 min. (m/z = 416,3 [M + H]⁺ dla (15S)-(+)-**10a**).

(5Z)-IV-etylo-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroksy-2-[(1E,3R)-3-hydroksy-5-fenilo-1-pentylo]-cyklopentylo]hept-5-enamid (7b)

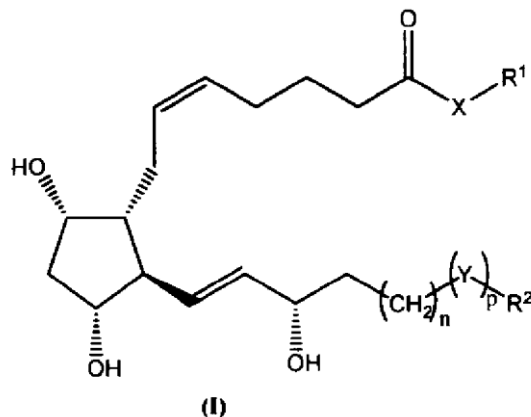
W analogiczny sposób z 11,70 g (23,85 mmol) estru (3R)-(+)-**11b** otrzymano 8,30 g amidu (3R)-(+)-**7b** (83,8% wydajności, **7a** : **7b** : (5E,15R)-izomer = 0.10% : 91.84% : 8.06%). [α]_D²⁰ = +19,76° (c 1,0, CH₂Cl₂). FT-IR (cienki film) ν_{max}(cm⁻¹): 3310, 3087, 3025, 2972, 2933, 1650, 1555, 1496, 1454, 1366, 1334, 1265, 1201, 1074, 1030, 970, 920, 849, 748, 700. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, 25°C): 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1,45 (m, 1H, cyklopentanowy CH-1), 1,65 (m, 2H, CH₂-3 łańcucha α), 1,77 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego), 1,84 (m, 2H, CH₂-4 łańcucha ω), 2,04–2,14 (m, 6H, CH₂-4 i jeden proton z grupy CH₂-4 pierścienia cyklopentanowego, CH₂-2 i jeden proton z grupy CH₂-7 łańcucha α), 2,26 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-7 łańcucha α), 2,33 (m, 1H, cyklopentanowy CH-2), 2,67 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-5 łańcucha ω), 2,73 (m, 1H, jeden proton z grupy CH₂-5 łańcucha ω), 3,22 (m, 2H, -CH₂CH₃), 3,40 (br, s, 3H, trzy grupy -OH), 3,93 (m, 1H, cyklopentanowy CH-3), 4,10 (m, 1H, CH-3 łańcucha α), 4,13 (m, 1H, cyklopentanowy CH-5), 5,35 (m, 1H, CH-5 łańcucha α), 5,42 (m, 1H, CH-6 łańcucha α), 5,52 (dd, J = 8,7 i 15,3 Hz, 1H, CH-1 łańcucha α), 5,61 (dd, J = 7,3 Hz i 15,3 Hz, 1H, CH-2 łańcucha α), 6,07 (t, J = 5,1 Hz, 1H, >NH), 7,17 (m, 1H, aromatyczny H-4), 7,19 (m, 2H, aromatyczny H-2 i H-6), 7,26 (m, 2H, aromatyczne H-3 i H-5). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ (ppm): 14,70 (-CH₂CH₃), 25,36 (C-7 łańcucha α), 25,54 (C-3 łańcucha α), 26,58 (C-4 łańcucha α), 31,78 (C-5 łańcucha α), 34,34 (-CH₂CH₃), 35,71 (C-2 łańcucha α), 38,76 (C-4 łańcucha α), 43,0 (cyklopentanowy C-4), 50,79 (cyklopentanowy C-1), 55,49 (cyklopentanowy C-2), 71,51 (C-3 łańcucha α), 72,62 (cyklopentanowy C-5), 77,94 (cyklopentanowy C-3), 125,68 (aromatyczny C-4), 128,27 (2C, aromatyczne C-3 i C-5), 128,39 (2C, aromatyczne C-2 i C-6), 142,03 (aromatyczny C-1), 129,24 (C-6 łańcucha α), 129,50 (C-5 łańcucha α), 132,10 (C-1 łańcucha α), 134,64 (C-2 łańcucha α), 173,39 (C=O). HRMS (ESI): obliczono dla C₂₅H₃₇NO₄Na [M + Na]⁺ 438,26148; znaleziono 438,2620.

HPLC: Kinetex XB-C18, 2,6 μm, 150 x 4,6 mm, H₂O/CH₃CN (8:2, faza A)/ H₂O/CH₃CN (1:1, faza B) w gradiencie stężeń 90%–70%, 1,0 ml/min, R_t = 20,68 min. (8,06% - (5E,15R)-izomer), R_t = 21,44 min. (91,84% - (15R)-(+)-**7b**), R_t = 22,56 min. (0,10% - (15S)-(+)-**7a**).

HPLC-MS (ESI): Kinetex XB-C18, 2,7 μm, kolumna 150 x 4,6 mm, (600 μl NH₃ · H₂O : 500 μl CH₃COOH : 1 dm³ H₂O) : CH₃CN (8:2, faza A)/(600 μl NH₃ · H₂O : 500 μl CH₃COOH : 1 dm³ H₂O) : CH₃CN (8:1, faza B) w gradiencie stężeń 100%–75%, 1,0 ml/min, R_t = 21,19 min. (m/z = 416,3 [M + H]⁺ dla (5E,15R)-izomer), R_t = 21,79 min. (m/z = 416,3 [M + H]⁺ for (15R)-(+)-**7b**), R_t = 22,91 min. (m/z = 416,3 [M + H]⁺ dla (15S)-(+)-**7a**).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania syntetycznych analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ strukturze 13,14-en-15-olu przedstawionych wzorem ogólnym (I),



w którym:

X oznacza -O- lub -NH-;

R^1 oznacza H lub grupę C_{1-3} -alkilową;

Y oznacza -O-;

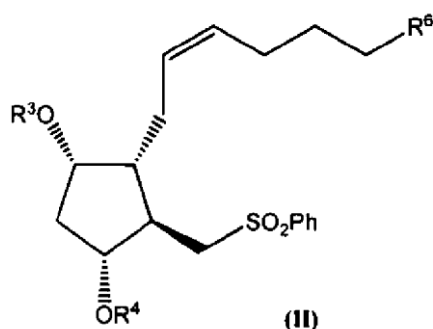
R^2 oznacza grupę fenylową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1,

znamienny tym, że

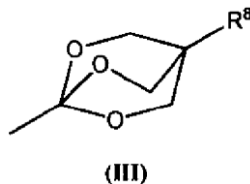
(a) na fenylosulfon o wzorze (II)



w którym

R^3 i R^4 niezależnie oznaczają grupy silylowe $-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem (III),



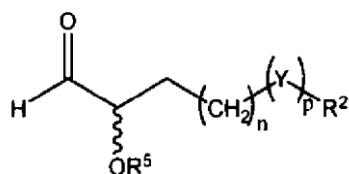
w którym

R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową,

lub

R^6 oznacza grupę ortoestrową $-\text{C}(\text{OR}^{12})_3$, gdzie R^{12} oznacza grupę C_1 - C_6 -alkilową; działa się silną zasadą metaloorganiczną, generując ze związku (II) karboanion α -sulfonylowy,

(b) karboanion α -sulfonylowy *in situ* poddaje się reakcji addycji do aldehydu o konfiguracji centrum stereogenicznego odpowiadającej odpowiednio konfiguracji 15R lub 15S docelowej prostaglandyny, o wzorze (IV)



(IV)

w którym

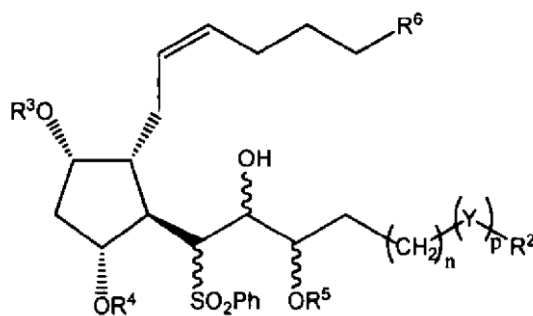
R^5 oznacza grupę siliłową $-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczającą funkcję hydroksylową;

a

Y , R^2 , n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

otrzymując mieszaninę diastereoizomerycznych β -hydroksysulfonów o wzorze ogólnym (V):

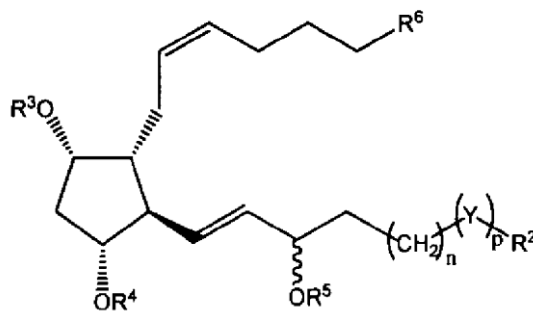
(V)



(V)

w którym R^2 - R^6 , Y , n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

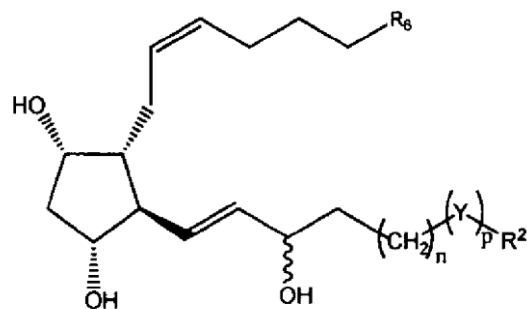
(c) mieszaninę β -hydroksysulfonów o wzorze ogólnym (V) poddaje się reduktywnej eliminacji do związku o konfiguracji 15R lub 15S przedstawionego wzorem (VI):



(VI)

w którym R^2 - R^6 , Y , n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

(d) usuwa się grupy R^3 , R^4 , R^5 zabezpieczające funkcje hydroksylowe, otrzymując związek o konfiguracji 15R lub 15S przedstawiony wzorem (VII)

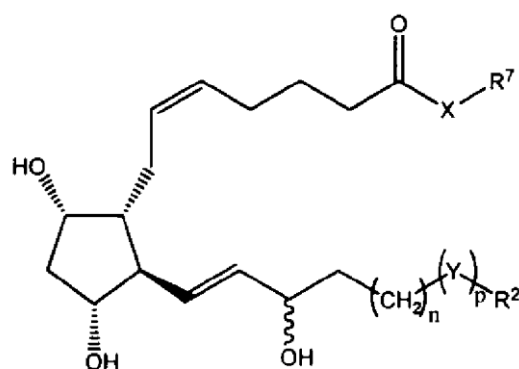


(VII)

w którym

R^2 , R^6 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

(e) związek o wzorze (VII) poddaje się hydrolizie kwasowej, otrzymując związek o konfiguracji 15R lub 15S przedstawiony wzorem (VIII)



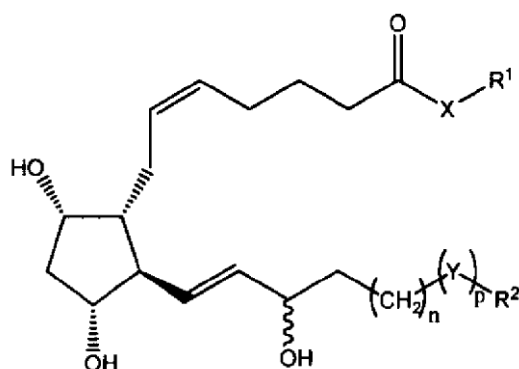
(VIII)

w którym X oznacza -O-;

R^7 oznacza odpowiednio grupę $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{R}^8$ lub R^{12} ;

gdzie R oznacza H lub grupę $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilową, a R oznacza grupę $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilową; R, Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

(f) związek o wzorze (VIII) poddaje się hydrolizie w warunkach zasadowych, otrzymując związek o konfiguracji 15R lub 15S przedstawiony wzorem (IB)



(IB)

w którym

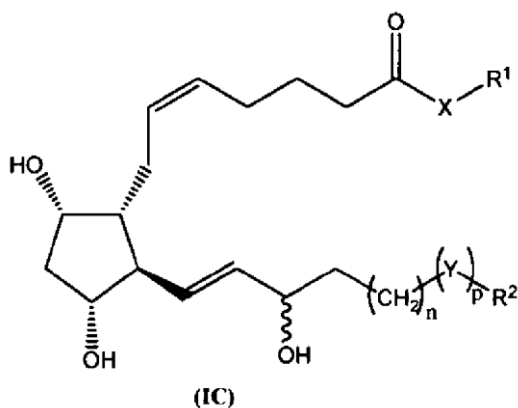
X oznacza -O-;

R^1 oznacza H;

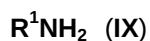
R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,

a następnie

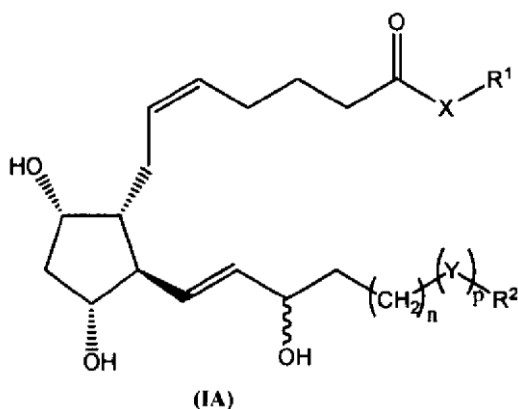
związek o wzorze (IB) poddaje się reakcji alkilowania halogenkiem C_{1-3} -alkilu w obecności silnej zasady, otrzymując związek o konfiguracji 15R lub 15S przedstawiony wzorem (IC)



w którym X oznacza -O-;
 R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową;
 R, Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej,
 i ewentualnie
 związek o wzorze (IC) poddaje się reakcji amidowania aminą o wzorze (IX)



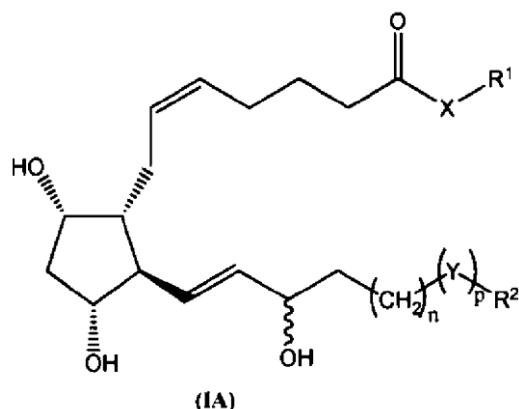
w którym R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową,
 otrzymując prostamid o konfiguracji 15R lub 15S przedstawiony wzorem (IA)



w którym
 X oznacza -NH-
 R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową;
 R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej;
 lub, alternatywnie
 (f) związek o wzorze (VIII) poddaje się bezpośrednio reakcji amidowania aminą o wzorze (IX)
 (IX)



w którym R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową,
 otrzymując prostamid o konfiguracji 15R lub 15S przedstawiony wzorem (IA)



w którym X oznacza -NH-;

R¹ oznacza grupę C₁₋₃-alkilową;

R², Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane powyżej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasadę metaloorganiczną do generowania karboanionu fenylosulfonu o wzorze (I) stosuje się amidek metalu alkalicznego wybrany z grupy obejmującej N,N-bis(trimetylosililo)amidek litu, N,N-bis(trimetylosililo)amidek sodu, diizopropylamidek litu i diizopropylamidek sodu, korzystnie diizopropylamidek litu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję reduktywnej eliminacji związku o wzorze (VII) prowadzi się przy użyciu amalgamatu sodu w warunkach buforowania Na₂HPO₄.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że grupy siliłowe R³-R⁵ usuwa się działając na związek o wzorze (VI) fluorkiem wodoru lub fluorkiem tetra-n-butyloamoniowym.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że grupę R⁶ w związku o wzorze (VII) hydrolizuje się za pomocą wodnego roztworu kwasu cytrynowego.

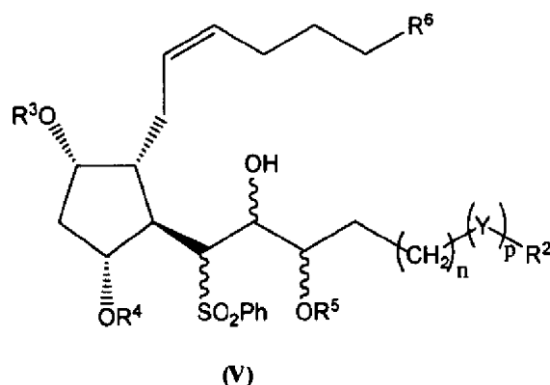
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że grupę R⁷ w związku o wzorze (VIII) hydrolizuje się za pomocą wodorotlenku litu.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze (VIII) poddaje się reakcji alkilowania za pomocą halogenku C₁₋₃-alkilu w obecności 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU).

8. Sposób według dowolnego z poprzednich zastrzeżeń, **znamienny tym**, że otrzymuje się analog prostaglandyny F_{2α} o wzorze (IC), który stanowi ester izopropylowy 16-[3-(trifluorometoksy)-fenoksy]-17,18,19,20-tetranorprostaglandyny F_{2α} (trawoprost) o nadmiarze diastereoizomerycznym 15R/15S powyżej 99%.

9. Sposób według dowolnego z poprzednich zastrzeżeń, **znamienny tym**, że otrzymuje się analog prostaglandyny F_{2α} o wzorze (IB), który stanowi etyloamid 17-fenilo-18,19,20-trinorprostaglandyny F_{2α} (bimatoprost) o nadmiarze diastereoizomerycznym 15R/15S powyżej 99%.

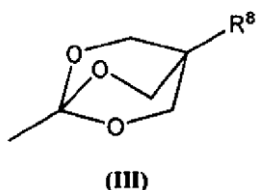
10. Związki pośrednie w syntezie analogów prostaglandyn F_{2α}, które stanowią β-hydroksysulfony o konfiguracji 15R lub 15S przedstawione wzorem (V)



w którym

R³, R⁴ i R⁵ niezależnie oznaczają grupy siliłowe -Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹¹), gdzie R⁹-R¹¹ są takie same lub różne i oznaczają grupy C₁₋₆-alkilowe lub fenylowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem (III),



w którym

R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową, lub

R^6 oznacza grupę ortoestrową $-C(OR^{12})_3$, gdzie R oznacza grupę C_1 - C_6 -alkilową;

Y oznacza $-O-$;

R^2 oznacza grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

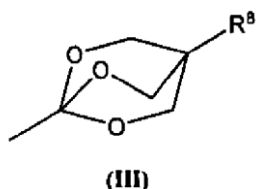
n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1.

11. Związki według zastrzeżenia 10, gdzie we wzorze (V) :

R^3 , R^4 i R^5 niezależnie oznaczają grupy silylowe $-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową,

R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III)



w którym

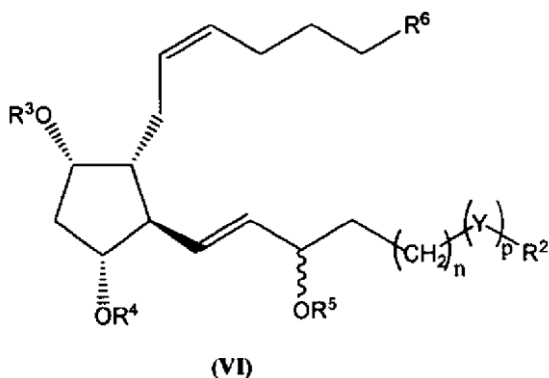
R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową,

i

gdy Y oznacza $-O-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;

a gdy $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenyłową, a $n = 1$.

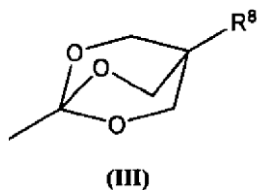
12. Związki pośrednie w syntezie analogów prostaglandyn $F_{2\alpha}$ o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawione wzorem (VI)



w którym

R^3 , R^4 i R^5 niezależnie oznaczają grupy silylowe $-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem (III),



w którym

R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową, lub

R^6 oznacza grupę ortoestrową $-C(OR^{12})_3$, gdzie R^{12} oznacza grupę C_1 - C_6 -alkilową;

Y oznacza -O-;

R^2 oznacza grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

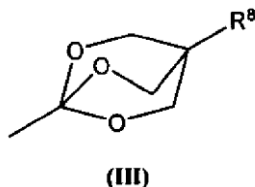
n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1.

13. Związki według zastrzeżenia 12, gdzie we wzorze (VI):

R^3 , R^4 i R^5 niezależnie oznaczają grupy silylowe $-\text{Si}(R_9)(R_{10})(R_{11})$, gdzie R_9 - R_{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem (III),



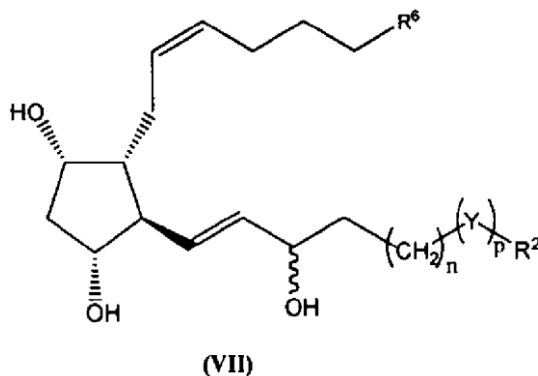
w którym

R^8 oznacza H lub grupę C_{1-6} -alkilową;

gdy Y oznacza -O- i p = 1, to R^2 oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a n = 0;

a gdy p = 0, to R^2 oznacza grupę fenyłową, a n = 1.

14. Związki pośrednie w syntezie analogów prostaglandyn $F_{2\alpha}$ o konfiguracji 15R lub 15S przedstawione wzorem (VII)



w którym

R^7 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{R}^8$, gdzie R^8 oznacza H lub grupę C_{1-6} -alkilową, lub

R^7 oznacza grupę ortoestrową $-C(OR^{12})_3$, gdzie R^{12} oznacza grupę C_1 - C_6 -alkilową;

Y oznacza -O-;

R^2 oznacza grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1.

15. Związki według zastrzeżenia 14, gdzie we wzorze (VII):

R^7 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{R}^8$, gdzie R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową,

Y oznacza -O-;

i

gdy Y oznacza -O- i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenylową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;
a gdy $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenylową, a $n = 1$.

Rysunki

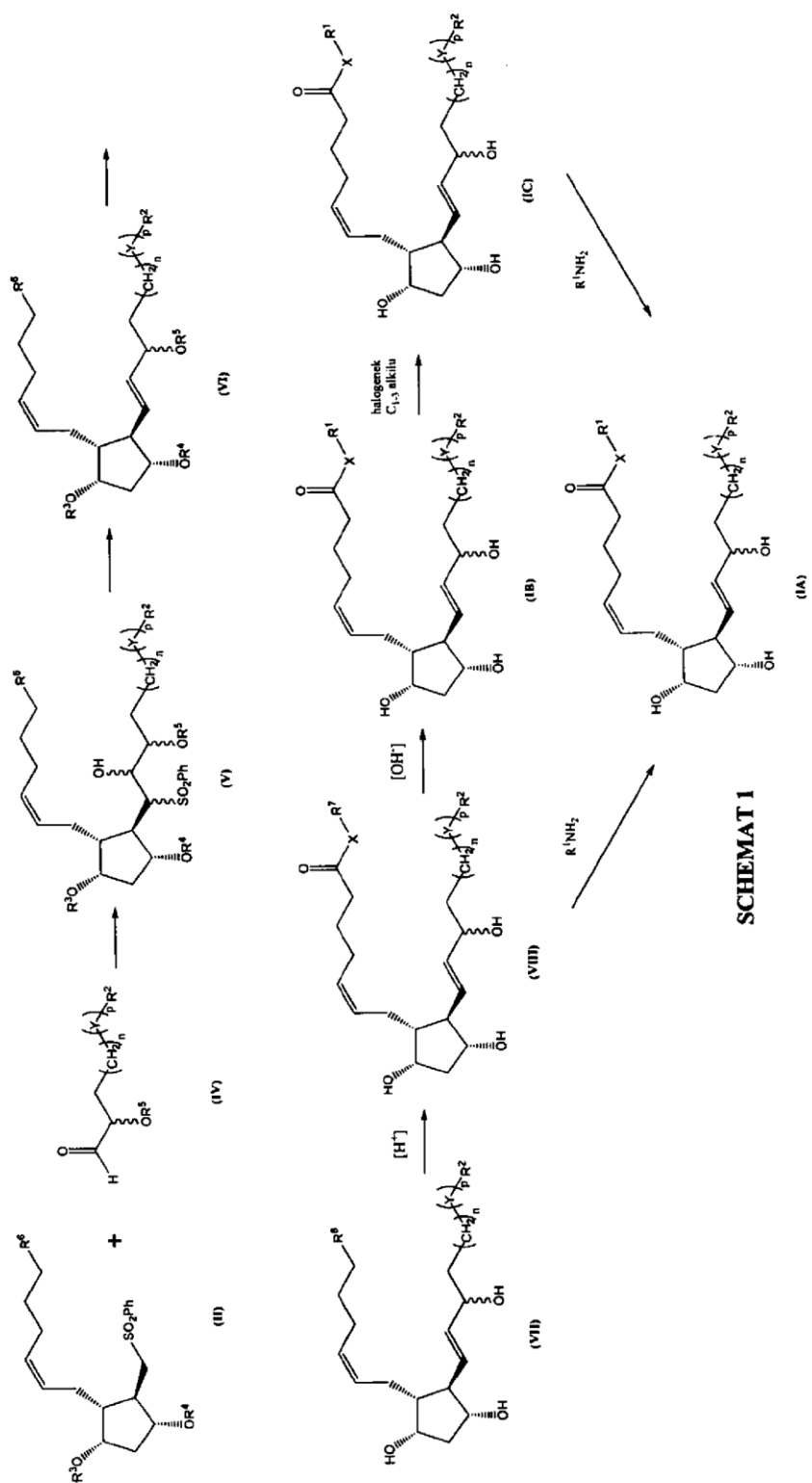


Fig. 1

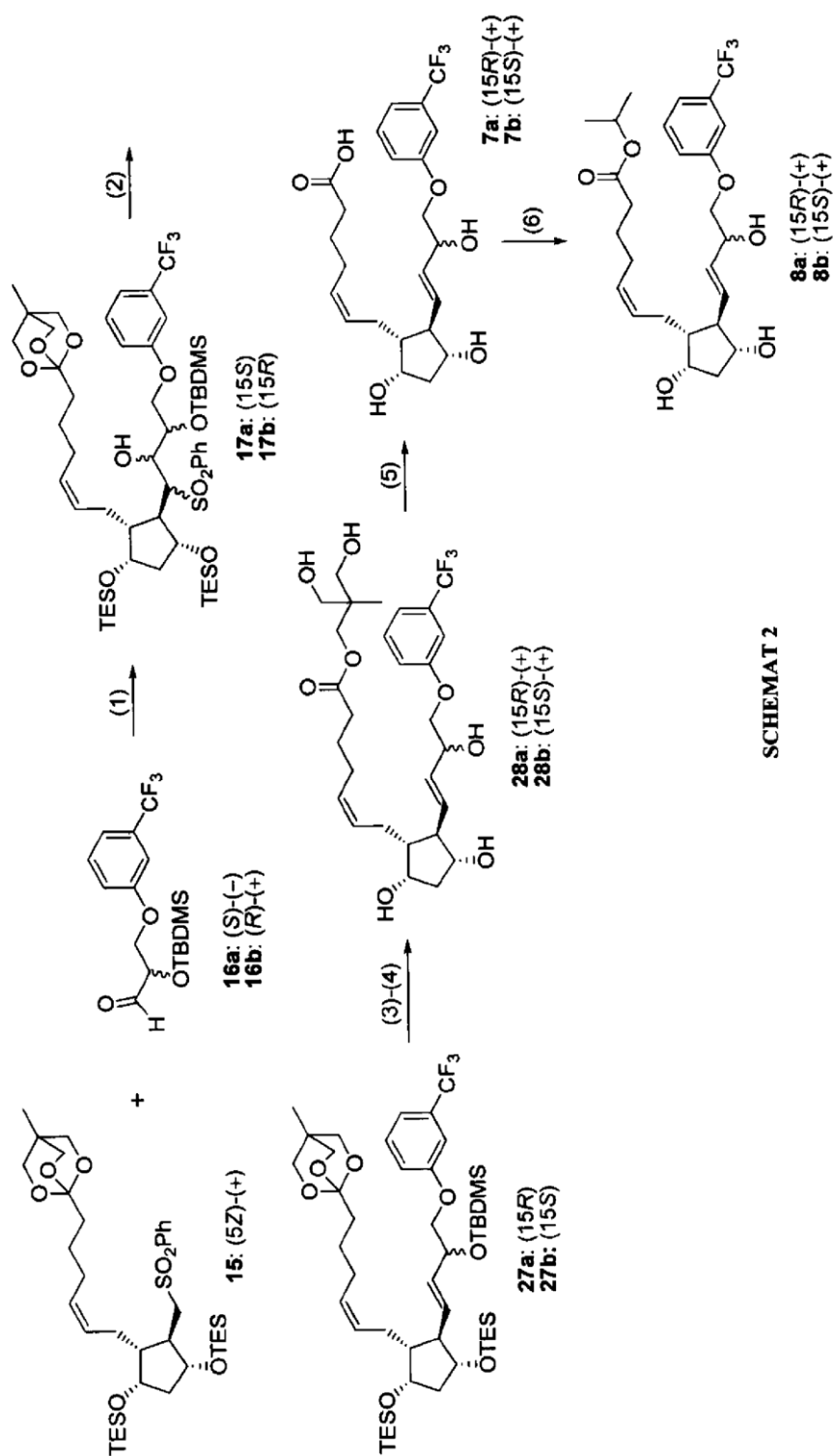
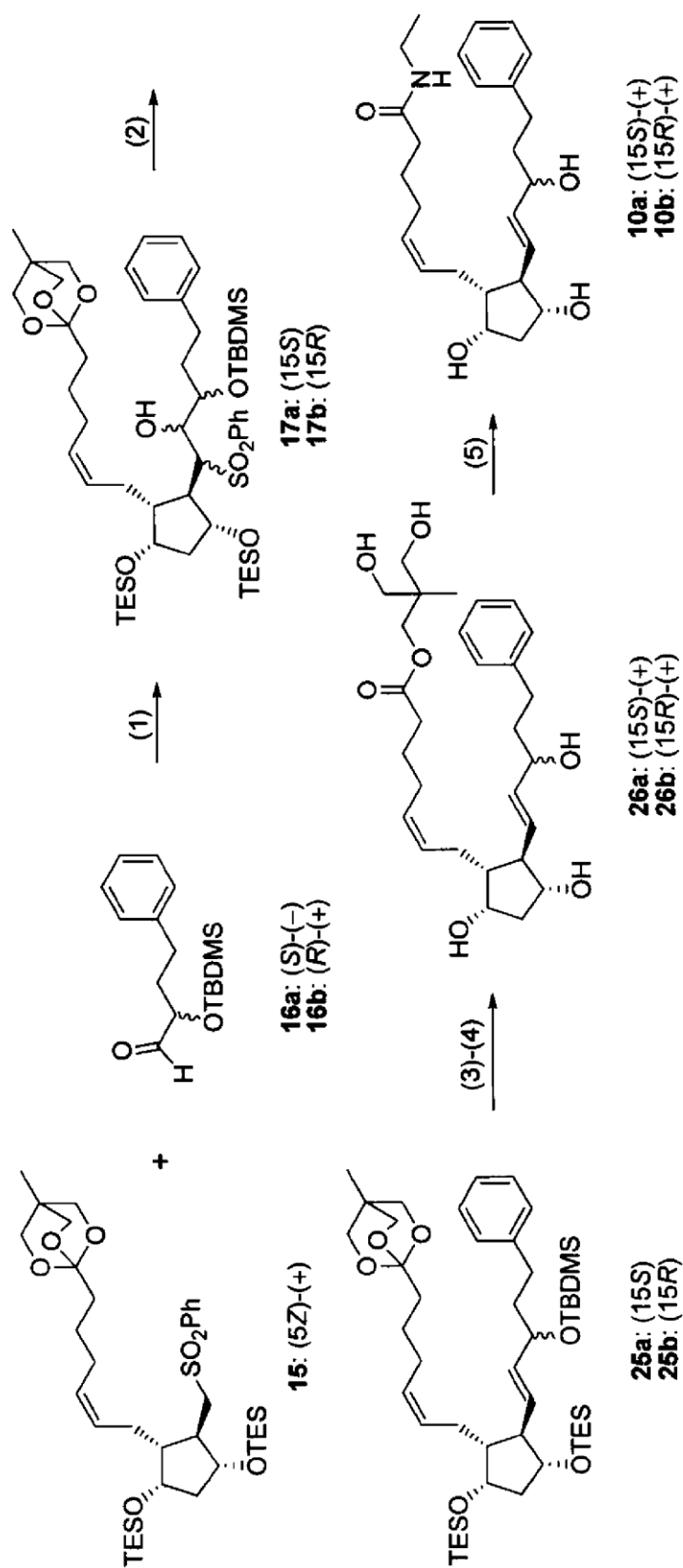


Fig. 2



SCHEMAT 3

Fig. 3

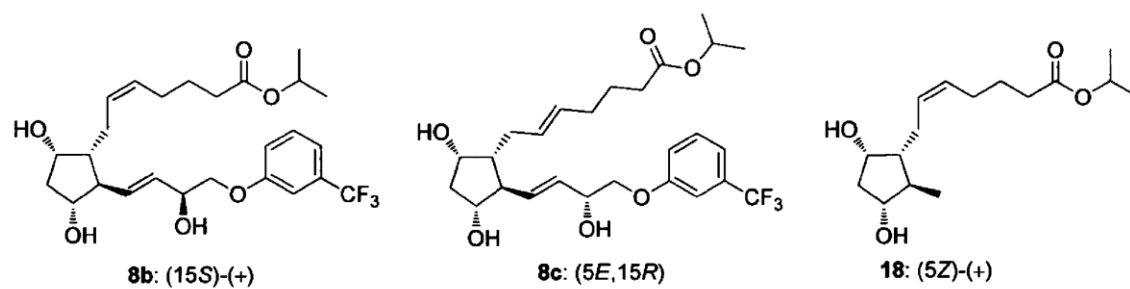


Fig.4. Potencjalne zanieczyszczenia trawoprostu

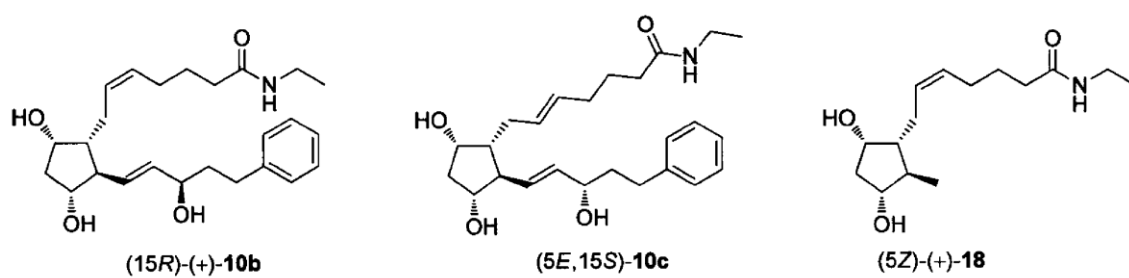


Fig.5. Potencjalne zanieczyszczenia bimatoprostu

