



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00160**

(22) Data de depozit: **19/02/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/05/2020** BOPI nr. **5/2020**

(41) Data publicării cererii:
29/08/2014 BOPI nr. **8/2014**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,
CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **TĂNASE I. CONSTANTIN,
ȘOS.ALEXANDRIA NR.11, BL.C-11, SC.E,
ET.2, AP.69, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **COCU FLOREA, STR.MOLDOVIȚA NR.14,
BL.A 7, AP.40, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;**

• **DRĂGHICI GH. CONSTANTIN,
BD.TIMIȘOARA NR.49, BL.CC-6, SC.A,
ET.2, AP.7, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **MIRON TEODOR CĂPROIU,
ALEEA BĂIUȚ NR.13, BL.A-34, SC.A, AP.12,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **MAGANU MARIA, STR. IERBEI NR. 2,
BL. 158, SC. 1, ET. 2, AP. 13, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**WO 00/38667 A2; C. E. ARRONIZ,
J. GALLINA, E. MARTINEZ,
J. M. MUCHOWSKI, E. VELARDE ȘI
W. H. ROOKS, "SYNTHESIS OF RING
HALOGENATED PROSTAGLANDINS",
PROSTAGLANDINS, NR. 1, VOL. 16,
PP. 47-65, 1978**

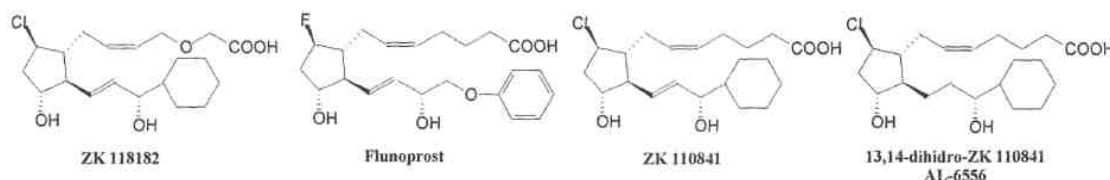
(54) **COMPUȘI PROSTAGLANDINICI 9 β -HALOGENAȚI
ȘI PROCEDEE DE PREPARARE A ACESTORA**



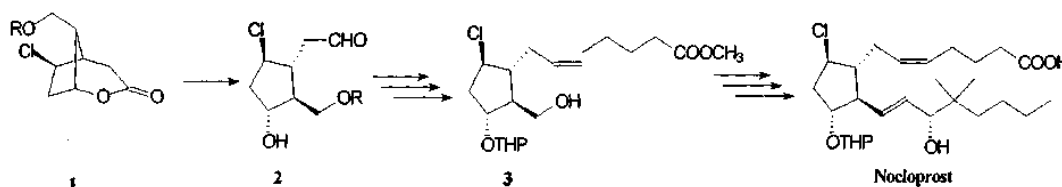
RO 129720 B1

1 Invenția se referă la compuși prostaglandinici 9 β -halogenați ce conțin o grupare
2 esterică în catena α , compuși cu aplicații în industria de medicamente.

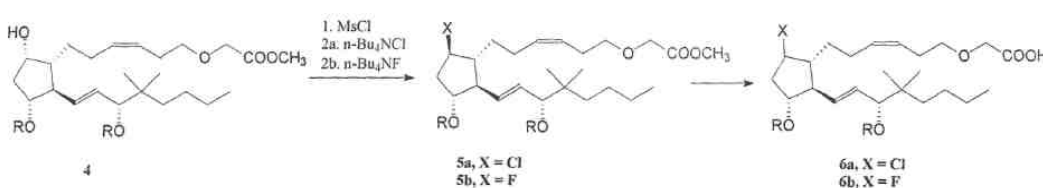
3 Se cunoaște că au fost sintetizați numeroși analogi prostaglandinici ce conțin un atom
4 de halogen (Cl, F sau Br) în inelul ciclopentanic în poziția 9 (9 α sau 9 β) sau 11 (11 α sau
5 11 β), dar în special în poziția 9 β , ce prezintă activitate biologică determinată în special de
6 structura catenei ω . Astfel, compusul "Nocloprost" are activitate antiulceroasă (citoprotec-
7 toare), ZK-118182 și flunoprost au activitate antitrombotică, 13,14-dihidro-ZK-118182(AL-
8 6556) reduce presiunea intraoculară etc. 9-halogeno-prostaglandinele pot mima grupa 9-ceto
9 și sunt astfel considerate analogi prostaglandinici de tip PGE₂. De asemenea, unele prezintă
10 afinitate foarte mare pentru receptorii PGD₂, ca, de exemplu, compusul ZK 110841.



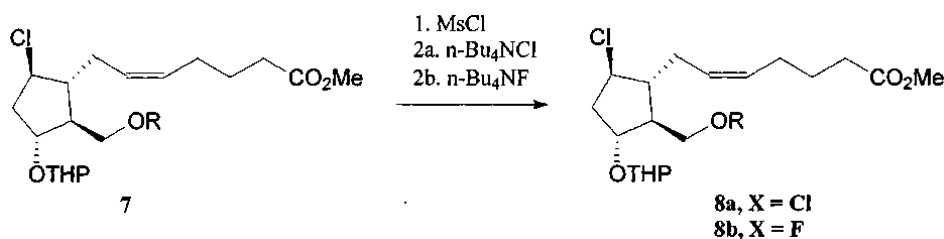
17 Inițial "Nocloprost" a fost sintetizat prin secvența de reacții de mai jos [B. Raduchel,
18 W. Skuballa, H. Vorbruggen, DE 354391 A, 1985]:



25 În această secvență, atomul de clor existent în compusul 1 se regăsește în produsul
26 final. În alte lucrări, atomul de halogen (Cl sau F) a fost introdus prin substituția nucleofilă
27 grupării 9 α -OH după transformarea acesteia în grupare mesil sau tosil [grupare substituibilă
28 (leaving group) mai bună], cu clorură de tetrabutilamoniu, ca, de exemplu, în secvența de
29 mai jos [H. Vorbruggen, B. Raduchel, O. Loge, W. Elger, S. Sturzebecher, K-H.
30 Thierauch, DE 0299914 A1/1988]:



37 și în compușii prezentați în S. Okamuro, S. Katayama, N. Ono, F. Sato, *Tetrahedron*
38 *Asymmetry*, 3(12), 1992, 1525-1528 sau la intermediarul 7 [S. Ohucida, K. Tani, EP
39 0974580 B1/2000]:

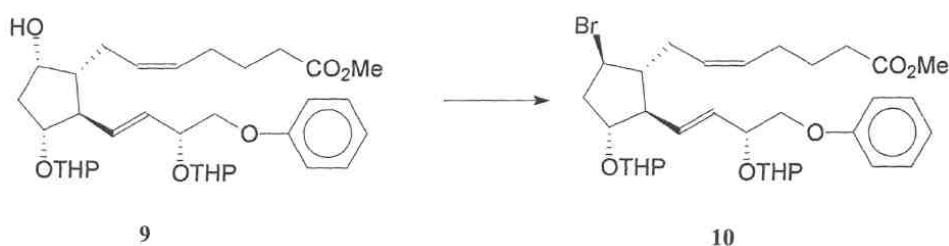


RO 129720 B1

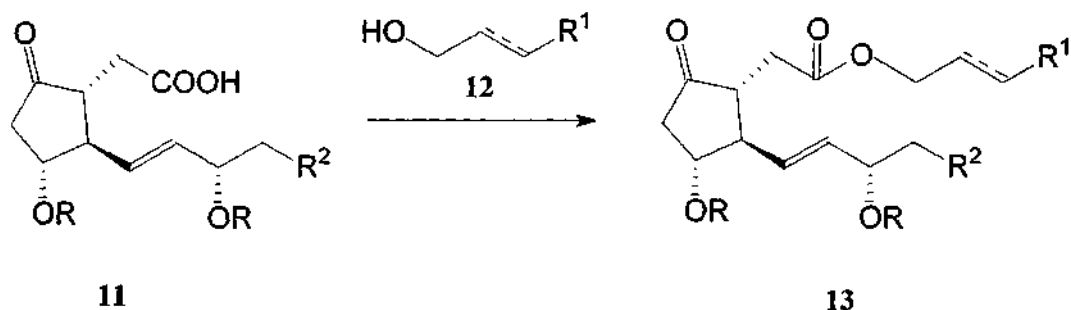
În scopul hidrogenării ulterioare a dublei legături și a obținerii analogilor prostaglandinici corespunzători din seria PG-1, LiCl în DMF, C₂Cl₆/Ph₃P/Et₃N [K. H. Thierauch, C. St. Sturzebecher, E. Schillinger, H. Rehwinkel, B. Raduchel, W. Skuballa, H. Vorbruggen, Prostaglandins, 35(6), 1988, 855-868], CCl₄/Ph₃P [C. E. Arroniz, J. Gallina, E. Martinez, J. Muchowski, E. Velarde, Prostaglandins, 16(1), 1978, 47-65] sau cu fluorură de tetrabutilamoniu, pentru introducerea fluorului (exemplu: 7 → 8b).

Pentru introducerea atomului 9α-fluor prin substituția directă a grupării 9α-OH cu 9β-F s-a utilizat ca agent de fluorurare DAST [de exemplu, H. Vorbruggen, B. Raduchel, O. Loge, W. Elger, S. Sturzebecher, K-H. Thierauch, DE 0299914 A1/1988] (de exemplu: 4 → 5b → 6b), dietil (2-cloro-1,1,2-trifluoroetil) amină [C. E. Arroniz, J. Gallina, E. Martinez, J. Muchowski, E. Velarde, Prostaglandins, 16(1), 1978, 47-65].

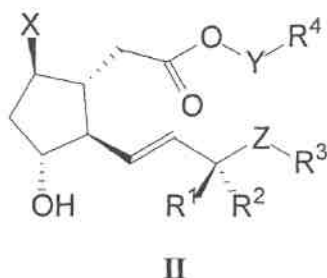
Atomul de brom din poziția 9α a fost introdus prin substituția grupării 9α-OH cu reactivul tetrabrommetan-trifenilfosfină-piridină [W. Skuballa, B. Raduchel, N. Schwarz, H. Vorbruggen, W. Elger, DE 3148743 A1/1983]:



În același timp se cunoaște că au fost sintetizate prostaglandine din seria 1 care au o grupare esterică în poziția 6, ca, de exemplu: analogii 13 din seria E1 [Y. Konishi, M. Kawamura, EP 0386901 A1/1990], prin reacția acidului 11, activați cu iodură de 2-cloro-1-metilpiridiniu și 4-dimetilaminopiridină (bază: diizopropil-etil-amină) cu alcoolii 12:



Prezenta invenție se referă la compușii prostaglandinici de tipul II:



în care:

- X este un halogen, ca, de exemplu: Cl, Br, F;
- Z este o grupare metilen, o grupare CHX, o grupare CX₂ (în care X are semnificația de mai sus), o grupare CH₂CH₂, o grupare CH=CH;

RO 129720 B1

1 - R^1, R^2 reprezintă împreună oxigen, sau R^1 este H, iar R^2 este OH, sau R^1 este OH,
iar R^2 este H, sau R^1 este H, iar R^2 este OR^5 , sau R^1 este OR^5 (în care R^5 este o grupare
3 alchil cu 1 la 4 atomi de carbon, o grupare alil etc.);

5 - R^3 este un radical alchil (ne)substituit, cu 1 la 10 atomi de carbon, ca, de exemplu:
metil, etil propil, butil, izopropil, izobutil, *terț*-butil, pentil, neopentil, hexil, heptil, decil;

7 - un radical aril nesubstituit, ca, de exemplu: fenil, 1-naftil, 2-naftil, sau substituit cu
1 la 3 atomi de halogen, 1 la 3 grupe alchil cu 1-4 atomi de carbon, o grupare fenil, cu o gru-
pare hidroxil, o grupare alcooxi, carboxil, nitro, amino, clorometil, fluorometil, trifluorometil;

9 - un radical ariloxi nesubstituit (ca, de exemplu: fenil) sau substituit în poziția *o*, *m* sau
p cu: halogen (Cl, F), trifluorometil, hidroxi, nitro, amino, alchil;

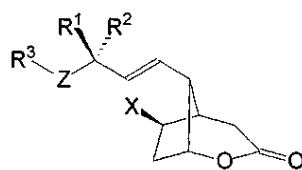
11 - un radical cicloalchil, cu 1 la 10 atomi de carbon, nesubstituit sau substituit cu 1-4
grupe alchil; de preferat este un radical ciclopentil, ciclohexil, metil-ciclohexil;

13 - un radical heterociclic, cu 5-6 atomi în heterociclu, cu un atom de oxigen, azot sau
sulf în heterociclu, sau mai mulți;

15 - Y este un radical alchil cu catenă normală sau ramificată, cu un număr de atomi de
carbon cuprins între 1 și 16, sau un radical alchil cu una sau mai multe legături duble în
17 catenă, una sau mai multe legături triple în catenă, sau o catenă perfluorurată total sau
parțial. De asemenea, radicalul alchil poate conține în catenă un ciclu saturat cu 3-7 atomi
19 de carbon, un ciclu aromatic nesubstituit sau substituit cu un halogen (Cl, F, Br sau I), o gru-
pare hidroxil, o grupare alcooxil (cu o grupare alchil de 1 la 4 atomi de carbon), o grupare
21 amino, o grupare amino substituită cu un radical alchil (cu 1 la 4 atomi de carbon), aril sau
heteroaril, în pozițiile *o*, *m* sau *p*. De asemenea, radicalul alchil poate conține în catenă un
23 radical biciclic sau policiclic, un ciclu saturat legat de un radical aromatic sau heteroaromatic,
un radical aromatic biciclic sau policiclic;

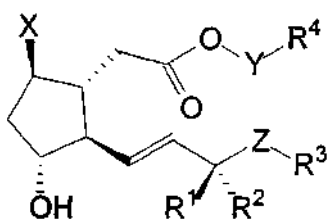
25 - R^4 este o grupare hidroxil, ester, $COOR^6$ sau amidă (ne)substituită sau substituită
27 $CONHR^6$ (în care R^6 este o grupare alchil cu 1 la 4 atomi de carbon), o grupare amino
secundară sau terțiată, NHR^7 sau NR^7R^8 , în care R^7 este o grupare alchil cu 1 la 12 atomi
29 de carbon, normală sau ramificată, o grupare fenil, benzil, fenetil, naftil etc., iar R^8 este o
grupare identică sau diferită de R^7 .

31 Un alt obiect al prezentei invenții se referă la un procedeu de obținere compușilor
prostaglandinici 9β -halogenați cu formula II, definiți în revendicarea 1, care cuprinde reacția
intermediarilor δ -lactonici halogenați cu formula I



I

39 cu reactivii cu formula III, $HO-Y-R^4$, în cataliză acidă, în prezența unui solvent inert sau a unui
amestec de solvenți inerti, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și temperatura
41 de reflux, de preferat la temperatura camerei, sub agitare moderată la un timp determinat
prin CSS, cu obținerea compușilor prostaglandinici 9β -halogenați cu formula II:



II

în care:

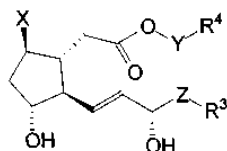
- X, Y, Z, R³ și R⁴ sunt definiți în revendicarea 1;

- R¹, R² reprezintă împreună oxigen, sau R¹ este H, iar R² este OR⁵, sau R¹ este OR⁵

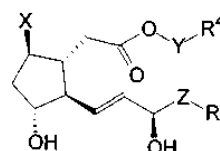
în care R⁵ este o grupare alchil cu 1 la 4 atomi de carbon, o grupare alil;

și

- reducerea selectivă a grupării cetonice α, β-nesaturate cu obținerea compușilor prostaglandinici 9β-halogenati cu formula II definiți în revendicarea 1, în care R¹ este H și R² este OH, sau R¹ este OH și R² este H, restul substituenților având semnificațiile din revendicarea 1, reprezentați prin formulele IV și V:



IV



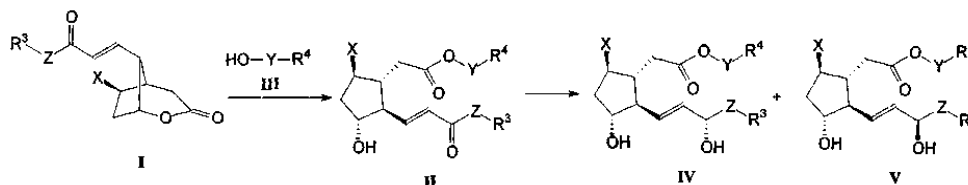
V

Drept catalizator acid se poate utiliza un acid organic sulfonic, ca, de exemplu: acid benzensulfonic, toluensulfonic, camforsulfonic etc., o rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, într-un raport molar față de intermediarul I cuprinsă între 0,2:1 și 4:1.

Ca solvent se poate utiliza: THF, dioxan, diclormetan, chloroform, metilcloroform, toluen etc. sau un amestec de doi solvenți de acest tip.

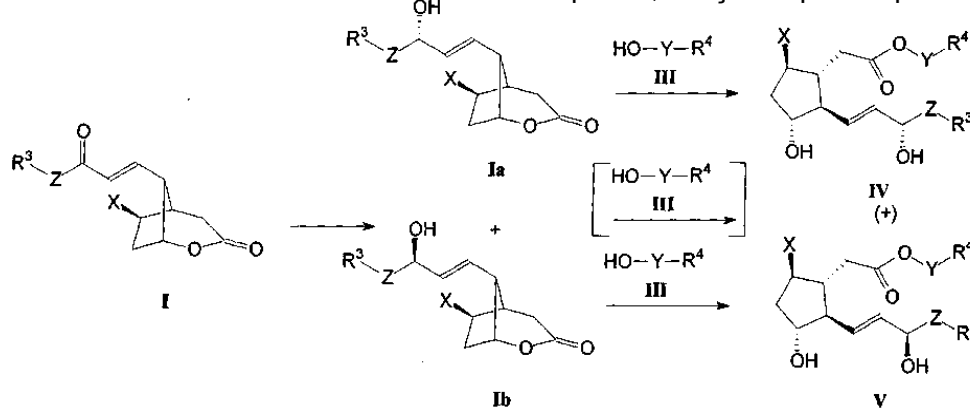
Procedeul de sinteză este realizat în două variante.

În prima variantă, intermediarii δ-lactonici cu structură de enonă I, ce conțin catena ω caracteristică analogilor prostaglandinici corespunzători, sunt esterificați în prima etapă cu intermediarii III, rezultând compușii prostaglandinici II cu activitate biologică, care, în a doua etapă, sunt reduși selectiv la grupa de cetonă α, β-nesaturată la compușii prostaglandinici alilici IV, respectiv, V, conform schemei 1, compuși cu aplicații în industria de medicamente:



Schema 1. Sinteza compușilor prostaglandinici 9β-halogenati II, din intermediarii δ-lactonici I, și reducerea finală a grupării cetonice α, β-nesaturate

În a doua variantă, etapele de sinteză sunt inversate: reducerea grupării cetonice α, β-nesaturate din catena ω a intermediarilor I este efectuată în prima etapă (rezultând intermediarii Ia, respectiv, Ib), în etapa a doua fiind efectuată esterificarea grupării δ-lactonice cu intermediarii III, conform schemei 2. Separarea alcoolilor alilici epimeri este realizată la nivelul compușilor Ia + Ib sau la nivelul compușilor IV + V, iar esterificarea este efectuată atât la nivelul amestecului de alcooli epimeri, cât și cu epimerii puri.



RO 129720 B1

1 *Schema 2. Sinteza compușilor prostaglandinici 9 β -halogenați IV, respectiv V*
sau a amestecului acestora, din intermediarii δ -lactonici 15-hidroxi alilici, Ia, respectiv, Ib
3 sau a amestecului acestora, prin reducerea inițială a grupării cetonice a,p-nesaturate

Procedeul cuprinde următoarele etape de sinteză:

5 1. Esterificarea compușilor δ -lactonici, I, care conțin catena ω prostaglandinică ce
este construită cu un reactiv III utilizat în exces, în prezența unui solvent organic inert, sau
7 a unui amestec de solvenți organici inerți, în cataliză acidă.

Ca reactivi III se pot utiliza compușii alcoolici ce conțin în grupa Y o catenă normală
9 sau o catenă ramificată, cu un număr de atomi de carbon cuprins între 1 și 16, una sau mai
multe legături duble în catenă, una sau mai multe legături triple în catenă, o legătură triplă
11 și una sau mai multe legături duble, sau o catenă perfluorurată total sau parțial. De aseme-
nea, grupa Y poate conține în catenă un ciclu saturat cu 3-7 atomi de carbon, un ciclu aro-
13 matic nesubstituit sau substituit cu un halogen (Cl, F, Br sau I), o grupare hidroxil, o grupare
alcooxil (cu grupare alchil de 1 la 4 atomi de carbon), o grupare amino, o grupare amino sub-
15 stituită cu un radical alchil (cu 1 la 4 atomi de carbon), aril sau heteroaril, în pozițiile *o*, *m* sau
p. De asemenea, grupa Y poate conține în catenă un radical biciclic sau policiclic, un ciclu
17 saturat legat de un radical aromatic sau heteroaromatic, un radical aromatic biciclic sau poli-
ciclic. Grupa R⁴ în reactivii III este o grupare hidroxil, o grupare ester, COOR⁶ sau amidă
19 (ne)substituită sau substituită CONHR⁶ (în care R⁶ este o grupare alchil cu 1 la 4 atomi de
carbon), o grupare amino secundară sau terțiată, NHR⁷ sau NR⁷R⁸, în care R⁷ este o grupare
21 alchil cu 1 la 12 atomi de carbon, normală sau ramificată, o grupare fenil, benzii, fenetil,
naftil, heteroaril etc., iar R⁸ este o grupare identică sau diferită de R⁷, dar de același tip.

23 Exemple de astfel de reactivi sunt dioli, ca, de exemplu: etilenglicol, 1,3-propandiol,
1,2-propandiol, 1,4-butandiol, 1,4-(2-buten)diol, 1,4-(2-butin)diol, 1,5-pentandiol, 1,6-hexan-
25 diol, 1,2-, 1,3 sau 1,4-*bis*-hidroximetil benzen etc., alcool-esteri, 2-hidroxi-acetat de etil sau
metil, 3-hidroxi-propanoat de etil sau metil, 4-hidroxi-butanoat de etil sau metil, alcool-amide,
27 alchil-amino-alcoolii 2-(N,N-dimetilamino)-1-etanol, 2-(N,N-dietilamino)-1-etanol, 3-(N,N-
dimetilamino)-1-propanol, 3-(N,N-dietilamino)-1-propanol, 4-(N,N-dimetilamino)-1-butanol,
29 4-(N,N-etilamino)-1-butanol etc.

Ca solvenți aprotici se pot utiliza tetrahidrofuran, dioxan, diclormetan, dicloretan,
31 chloroform, metilchloroform, benzen, toluen etc., sau un amestec al acestora. De preferat este
tetrahidrofuranul sau un amestec de tetrahidrofuran și diclormetan.

33 Drept catalizator acid se poate utiliza un acid sulfonic organic, ca, de exemplu: ben-
zensulfonic, *p*-toluensulfonic, camforsulfonic etc., un acid sulfonic perfluorurat, o rășină sulfo-
35 nică perfluorurată de tip "Nafion", o rășină schimbătoare de ioni puternic acidă (sulfonică) în
forma H⁺ etc., într-un raport molar față de intermediarul I cuprinsă între 0,2 și 4:1, în funcție
37 de natura radicalului R⁴.

Se obțin astfel compușii prostaglandinici de tipul II, care conțin o grupare cetonică
39 α,β -nesaturată în catena ω , compuși cu activitate biologică.

41 2. Reducerea selectivă a grupării enonice din intermediarul II la alcoolii alilici IV și V,
și din intermediarul I la alcoolii alilici Ia, respectiv, Ib se poate realiza cu reactivi de reducere
43 cunoscuți, ca, de exemplu: borohidruură de sodiu în prezență de clorură de ceriu heptahidrat
(reactivul Luche), borohidruură de sodium în prezență de catalizator Dowex 1 x 8, diizobor-
45 niloxiizopropoxid de aluminiu, reactivul Yamamoto, reactivul Corey, diizopinocampfenilboran,
reactivul Shibasaki etc., la temperaturi cuprinse între -80°C și temperatura camerei, tempe-
47 raturi specifice fiecărui reactiv de reducere, într-un solvent adecvat reducerii respective, ca,
de exemplu: metanol (reactiv Luche), tetrahidrofuran anhidru, eter anhidru, toluen anhidru,
diclormetan anhidru etc.

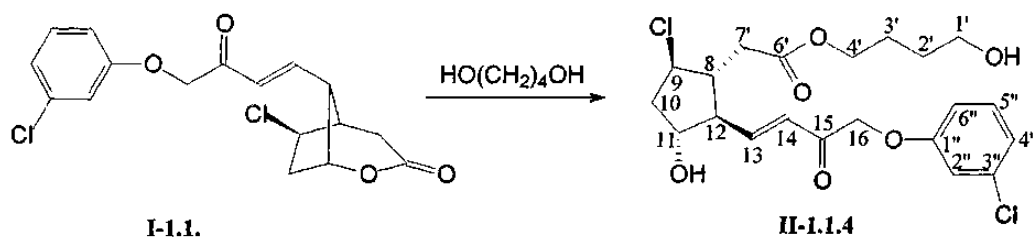
RO 129720 B1

3. Separarea alcoolilor alilici epimeri IV și V, respectiv, la și Ib, este realizată prin cromatografie rapidă sub presiune pe coloană de silicagel, utilizând ca eluent sisteme de solvenți, ca, de exemplu: toluen-acetat de etil, benzină de extracție-acetat de etil, hexan (sau amestec de hexani)-acetat de etil, diclormetan-hexan, în raport volumetric cuprins între 2:1 și 1:3, de preferat 1:1, diclormetan-metanol, în raport volumetric cuprins între 95:5 și 8:1, de preferat 9:1.

În continuare sunt date câteva exemple de sinteză a unor compuși prostaglandinici de tipul II, IV, V, la și Ib, care, pentru cunoscătorii în domeniu, nu limitează în niciun fel aplicațiile la acestea. În exemple, numerotarea la RMN este cea prezentată în figuri, pentru a păstra o concordanță cu numerotarea prostaglandinică.

Exemplul 1

Ester 4-hidroxicbutilic al acidului (\pm)-2-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



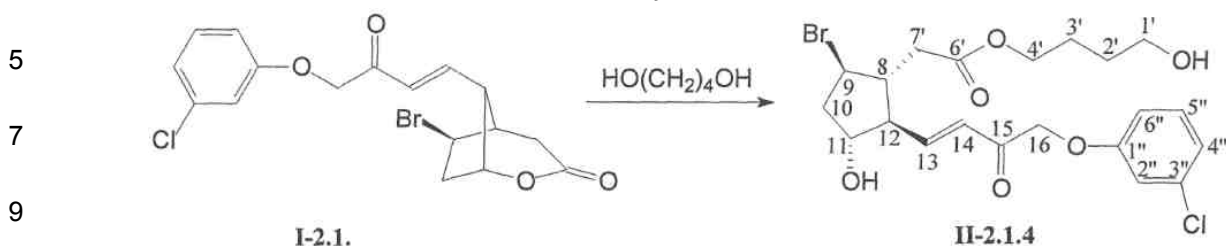
7,81g (\pm)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]-octan și 4,18 g TsOH s-au dizolvat pe rând în 40 ml THF anhidru, apoi s-au adăugat 50 ml 1,4-butandiol și s-a agitat peste noapte la t.c, urmărind sfârșitul reacției prin CSS (Silicagel, placa Merck, toluen-acetat de etil, 1:1, $R_{fin} = 0,62$, $R_{produs} \sim 0,50$). S-a diluat cu 100 ml apă, s-a evaporat tetrahidrofuranul la vid și s-a extras produsul cu eter etilic (100 + 3 x 50 ml). Fazele eterice reunite s-au spălat cu 50 ml apă, s-au uscat ($MgSO_4$ anhidru) și s-au concentrat la sec, obținând 11 g produs brut, care, prin recristalizare din etanol-eter etilic, au rezultat 5,9 g ester 4-hidroxicbutilic al acidului (\pm)-2-[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]-acetic, cu p.t. = 89-90°C (recristalizat de două ori), analiză elementală, calculată pentru $C_{21}H_{26}Cl_2O_6$, calc. (%), C: 56,63, Cl: 15,92, găsit (%): C: 56,30, Cl: 16,10, IR (KBr): 3430, 3360, 3050, 2905, 1717, 1685, 1615, 1590, 1470, 1430, 1220, 870, 850, 765, IR (ATR): 3455s, 3369m, 3069w, 2956w, 2917w, 2898w, 1720vs, 1960s, 1620s, 1597s, 1583m, 1497m, 1445w, 1395w, 1361w, 1328m, 1301m, 1272w, 1223s, 1186m, 1154m, 1154m, 1081w, 1038s, 981m, 940m, 877w, 852w, 768m, 680w, 1H -RMN-400 MHz($CDCl_3$, δ ppm, J Uz): 7,21(t, 1H, H-5'', 8,2); 6,96(dd, 1H, H-4'', 2,3, 8,2); 6,92(dd, 1H, H-13, 8,6, 15,8); 6,90(t, 1H, H-2'', 2,3); 6,79(dd, 1H, H-6'', 2,3, 8,2); 6,45(d, 1H, H-14, 15,8); 4,71(s, 2H, H-16); 4,27(q, 1H, H-11, 6,2); 4,18(q, 1H, H-9, 7,4); 4,07(t, 2H, H-4', 6,4); 3,65(t, 2H, H-1', 6,2); 2,57(dd, 1H, H-7', 5,1, 14,8); 2,44(dt, 1H, H-7', 6,4, 14,8); 2,42-2,38(m, 2H, H-8, H-12); 2,30(t, 2H, H-10, 7,0); 2,09(br s, 2H, OH); 1,70(cv, 2H, H-3', 6,4); 1,60(m cv, 2H, H-2', 6,0), ^{13}C -RMN-100MHz ($CDCl_3$, δ ppm): 194,58 (C-15), 171,40 [C-6'], 158,49 (1''); 148,04 (CH-13); 135,11 (C-3''); 130,47 (CH, C-5''); 126,86 (CH, C-14); 122,07 (CH, C-4''); 115,33 (C-2''); 113,13 (C-6''); 74,98 (CH, C-11); 72,05 (CH2, C-16); 64,73 (CH2, C-4'); 62,23 (CH2, C-1'); 59,47 (CH, C-9); 56,30 (CH, C-12); 50,19 (CH, C-8); 44,14 (CH2, C-10); 35,62 (CH2, C-7'); 29,08 (CH2, C-3'); 25,10 (CH2, C-2').

Prin purificarea cromatografică similară (eluent:acetat de etil-hexan, 1:1) au rezultat încă 1,44 g (randament 78,3%) produs pur.

RO 129720 B1

1 Exemplul 2

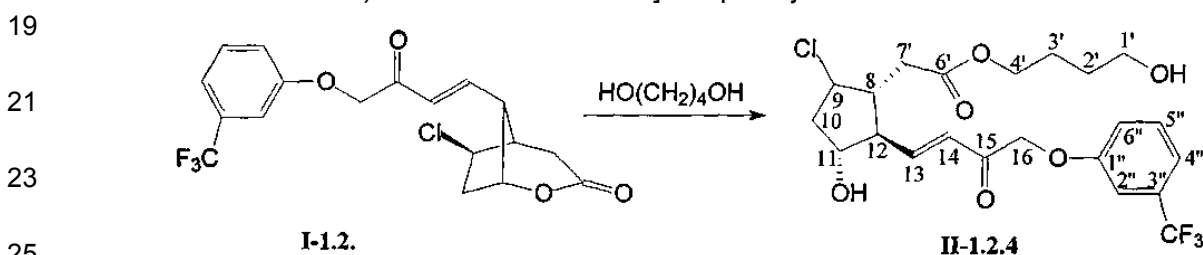
3 Ester 4-hidroxi-butilic al acidului (\pm)-2-[[$(1R,2R,3R,5R)$ -5-brom-3-hidroxi-2-[4-(3-
clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



11 În condițiile de reacție prezentate la exemplul 1, din 2 g (5 mmoli) (\pm)-exo-6-brom-3-
13 exo-8-anti-4-[$(3$ -clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan s-au obținut 2,98
15 g produs brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel (eluent,
benzen-acetat de etil, 7:2) obținând 1,3 g (53,8%) produs pur, cu p.t. = 88-90°C (eter etilic-
heptan), cu un conținut de Cl + Br de 23,6% (teoretic 23,5%).

17 Exemplul 3

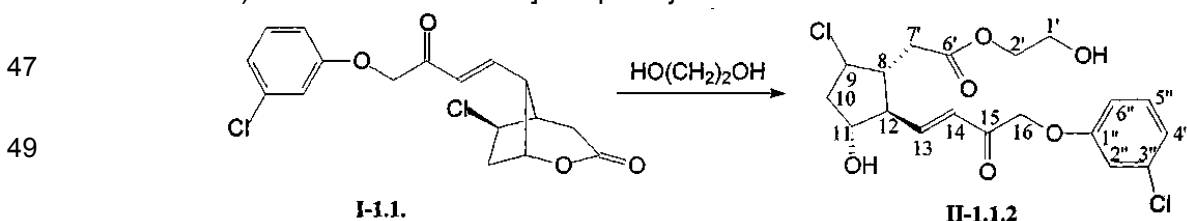
19 Ester 4-hidroxi-butilic al acidului ($-$)-2-[[$(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-
trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



25 Pornind de la 1 mM (389 mg) ($-$)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4-[$(3$ -trifluorometil-fenoxi)-3-
27 oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]-octan, 190 mg (1 mM) TsOH dizolvate în 2 ml THF
29 anhidru și 2,5 mL 1,4-butandiol, în condițiile prezentate la exemplul 1, după purificarea cro-
matografică (eluent: acetat de etil-amestec de hexani, 1:1), s-au obținut 357 mg produs pur,
31 sub formă de ulei, cu $[\alpha]_D = -20,26^\circ$ (1% în THF), IR: 3406brm, 2941m, 1713s, 1623m,
33 1595w, 1493w, 1454m, 1326vs, 1289m, 1227m, 1165s, 1122vs, 1099m, 1063s, 978m,
875w, 790w, 697w, $^1\text{H-RMN-300 MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$: 7,41 (t, 1H, H-5", 8,2); 7,26(m,
35 1H, H-4"); 7,15 (m, 1H, H-2"); 7,08 (dd, 1H, H-6", 2,3, 8,2); 6,95 (dd, 1H, H-13, 8,5, 15,7);
6,46 (d, 1H, H-14, 15,7); 4,79 (s, 2H, H-16); 4,28 (q, 1H, H-11, 6,3); 4,18 (q, 1H, H-9, 7,7);
37 4,07 (dt, 2H, H-4', 1,4, 6,3); 3,64 (dt, 2H, H-1', 1,4, 6,3); 2,57 (dd, 1H, H-7', 4,7, 14,7); 2,44
(dt, 1H, H-7', 6,6, 14,6); 2,42 (m, 2H, H-8, H-12); 2,31 (br t, 2H, H-10, 7,0); 1,68 (cv, 2H, H-3',
39 6,3); 1,60 (m ev, 2H, H-2', 6,3), $^{13}\text{C-RMN-75 MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 194,44 (C-15), 171,61 (C-
6'), 157,96 (1"); 148,38 (CH-13); 132,13 (d, C-3", J = 32,6 Hz); 130,37 (C-5"); 126,93 (CH,
41 C-14); 123,88 (d, CF₃, J = 272,45 Hz); 118,66 (d, CH, C-4", J = 3,44 Hz); 118,17 (CH, C-2");
111,87 (d, J ~ = 3,5 Hz, CH, C-6"); 74,98 (CH, C-11); 71,99 (CH₂, C-16); 64,84 (CH₂, C-4');
62,26 (CH₂, C-1'); 59,58 (CH, C-9); 56,38 (CH, C-12); 50,21 (CH, C-8); 44,18 (CH₂, C-10);
35,73 (CH₂, C-7'); 29,10 (CH₂, C-3'); 25,14 (CH₂, C-2'),

43 Exemplul 4

45 Ester 2-hidroxi-etilic al acidului (\pm)-2-[[$(1R,2R,3R,5R)$ -5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-
clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic

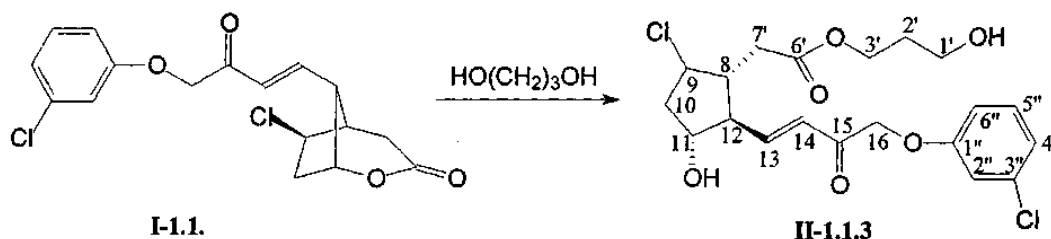


RO 129720 B1

1,42 g (4 mM) (\pm)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan au fost tratate în condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, cu 10 ml etilenglicol și 0,76 g TsOH în 20 ml THF, rezultând 2,2 g produs brut, din care au rezultat, după purificare prin cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel (eluent: acetat de etilheptan), 0,7 g ester 2-hidroxi-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic, pur, sub formă de ulei, cu IR (nujol): 3430-3380, 2940-2920, 2900-2890, 1730, 1700, 1625, 1600, 1480, 1440-1430, 1275, 1230, 870.

Exemplul 5

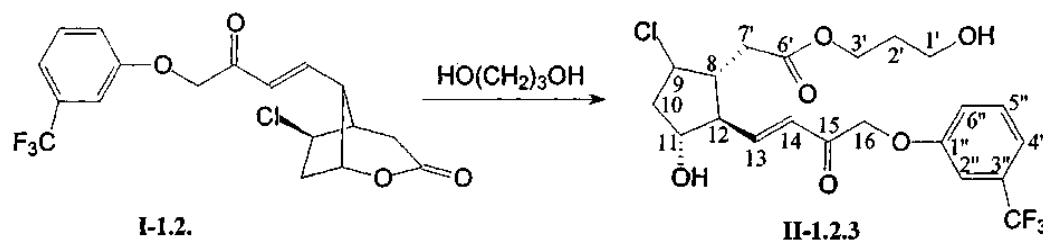
Ester 3-hidroxi-3-propilic al acidului (\pm)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



În condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, din 1,42 g (4 mM) (\pm)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 20 ml 1,3-propandiol și 0,76 g TsOH în 20 ml THF anhidru, au rezultat 0,85 g ester 3-hidroxi-3-propilic al acidului (\pm)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic, pur, caracterizat prin: analiză elementală, calculată pentru $C_{20}H_{24}Cl_2O_6$: calc.(%): C: 55,69, H: 5,61, Cl:16,44; găsit (%): C: 55,41, H: 5,54, Cl: 16,58, spectrul IR (nujol): 3460-3370, 2930-2910, 2890-2870, 1720, 1620, 1590, 1645, 1280, 1240, 870, IR (ATR): 3384br m, 2918s, 2850m, 1720vs, 1705m, 1691m, 1623s, 1595s, 1582m, 1477m, 1434w, 1402m, 1328m, 1299m, 1272w, 1223s, 1196m, 1158m, 1061m, 1029s, 980m, 945w, 891w, 758w, 677w, 1H -RMN-300MHz($CDCl_3$, δ ppm, J Hz): 7,23 (t, 1H, H-5'', 8,2); 6,98 (dd, 1H, H-4'', 1,9, 8,2); 6,90 (m, 1H, H-2''); 6,91 (dd, 1H, H-13, 7,1, 15,7); 6,79 (dd, 1H, H-6'', 2,5, 8,2); 6,43 (d, 1H, H-14, 15,7); 4,73 (s, 2H, H-16); 4,26 (q, 1H, H-11, 6,3); 4,19 (q, 1H, H-9, 7,1); 4,04 (t, 2H, H-3', 6,6); 3,62 (t, 2H, H-1', 6,3); 2,48-2,36 (m, 4H, H-8, H-12, 2H-7'); 2,30 (br t, 2H, H-10, 7,1); 1,68-1,52 (m, 2H, H-2', 6,3), ^{13}C -RMN-75MHz($CDCl_3$, δ ppm): 194,68 (C-15), 171,62 (C-6'), 158,48 (1''); 148,33 (CH-13); 135,10 (C-3''); 130,56 (C-5''); 126,90 (CH, C-14); 122,09 (CH, C-4''); 115,30 (CH, C-2''); 113,18 (CH, C-6''); 74,92 (CH, C-11); 71,94 (CH₂, C-16); 64,91 (CH₂, C-3'); 62,56 (CH₂, C-1'); 59,57 (CH, C-9); 56,34 (CH, C-12); 50,15 (CH, C-8); 44,13 (CH₂, C-10); 35,67 (CH₂, C-7'); 32,16 (C-2').

Exemplul 6

Ester 3-hidroxi-3-propilic al acidului (\pm)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



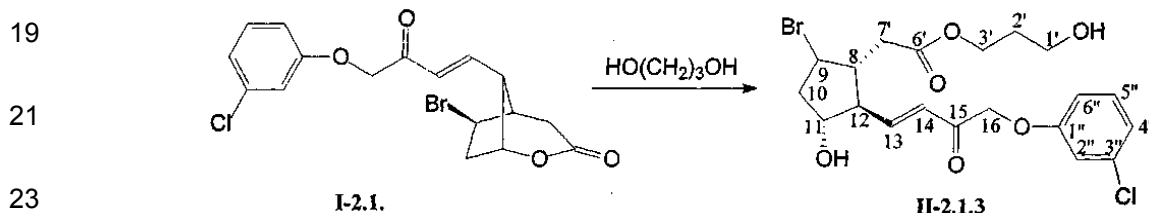
În condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, din 389 mg (1 mM) (-)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 2,5 mL 1,3-propandiol și 190 mg TsOH · H₂O în 4,5 mL THF anhidru, au rezultat, după

RO 129720 B1

1 purificarea cromatografică (eluent:acetat de etil-amestec de hexani, 1:1), 252 mg ester
3-hidroxiopropilic al acidului (-)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-
3 *trans*-butenil]ciclopentil]acetic, cu $[\alpha]_D = -17,96^\circ$ (1% în THF), IR: 3366br s, 2958s, 2930s,
5 2875s, 1715s, 1624m, 1493w, 1455m, 1327vs, 1290m, 1227m, 1167s, 1125s, 1097m,
7 1044s, 980m, 876w, 790w, 697w, $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$: 7,39 (t, 1H, H-5",
8,0); 7,24 (dd, 1H, H-4", 2,2, 8,0); 7,13 (t, 1H, H-2", 1,9); 7,06 (dd, 1H, H-6", 2,2, 8,0); 6,93
9 (dd, 1H, H-13, 8,5, 15,7); 6,44 (d, 1H, H-14, 15,7); 4,79 (s, 2H, H-16); 4,25 (q, 1H, H-11, 6,3);
11 4,16 (q, 1H, H-9, 7,1); 4,15 (t, 2H, H-1' or 3', 6,3); 3,65 (t, 2H, H-3' or 1', 6,6); 2,89 (br s, 2H,
OH); 2,59-2,38 (m, 4H, H-8, 2H-7', H-12); 2,28 (t, 2H, H-10, 7,1); 1,83 (m, 2H, H-2', 6,0), $^{13}\text{C-}$
13 $\text{RMN-75MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 194,57 (C-15), 171,88 (C-6'), 157,93 (1"); 148,40 (CH-13);
132,07 (q, C-3", $J = 32,2 \text{ Hz}$); 130,33 (C-5"); 126,85 (CH, C-14); 123,85 (d, $\text{CF}_3, J = 271,55$
Hz); 118,55 (d, CH, C-4", $J = 3,68 \text{ Hz}$); 118,13 (CH, C-2"); 111,83 (d, C-6", $J \sim 3,46 \text{ Hz}$);
74,83 (CH, C-11); 71,94 (CH₂, C-16); 61,95 (C-3'); 59,60 (CH, C-9); 59,00 (CH₂, C-1'); 56,31
(CH, C-12); 50,14 (CH, C-8); 44,12 (CH₂, C-10); 35,72 (CH₂, C-7'); 31,43 (CH₂, C-2').

15 Exemplul 7

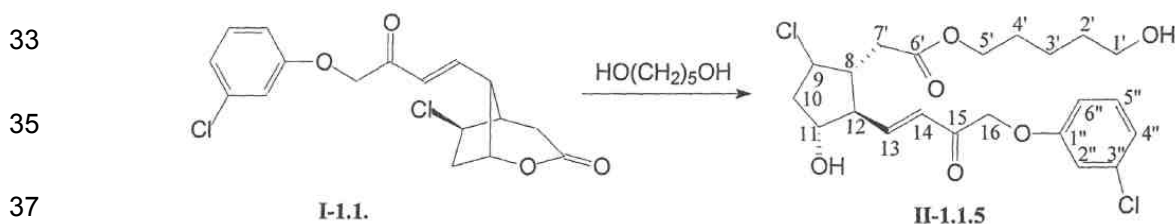
17 Ester 3-hidroxiopropilic al acidului (\pm)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-brom-3-hidroxi-2-[4-(3-
19 clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



25 În condițiile reacției precedente, pornind de la 2 g (5 mmoli) (\pm)-exo-6-brom -3-exo-8-
anti-4-[-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan s-au obținut, după
27 purificarea cromatografică pe silicagel (eluent, benzen-acetat de etil, 7:2), 1,213 g (51%)
produs pur, sub formă de ulei, cu un conținut de Br de 15,83% (teoretic 15,80%).

29 Exemul 8

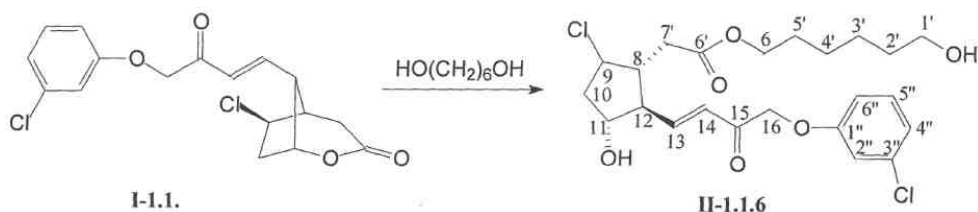
31 Ester 5-hidroxiopentilic al acidului (\pm)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-
33 clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



39 În condițiile prezentate în exemplul 1, din 1,42 g (4mM) (\pm)-exo-6-clor -3-exo-8-anti-4-[
41 (3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 10 ml 1,5-pentandiol
și 0,7 g TsOH · H₂O într-un amestec de 10 ml THF anhidru și 20 ml CH₂Cl₂, au rezultat 2,5 g
43 produs brut, iar prin cristalizare din eter etilic-heptan au rezultat 1,25 g ester 5-hidroxiopentilic
al acidului (\pm)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]
45 ciclopentil]acetic, cu p.t. = 63-65°C (recristalizat de două ori), ce a fost caracterizat prin:
analiză elementală, calculată pentru C₂₂H₂₈Cl₂O₆: calc.(%): Cl: 15,44; găsit (%): Cl: 15,40,
spectru IR (2% în CHCl₃): 3030, 2920,2910, 1715-1705, 1615, 1585, 1470, 1270, 1250.

Exemplul 9

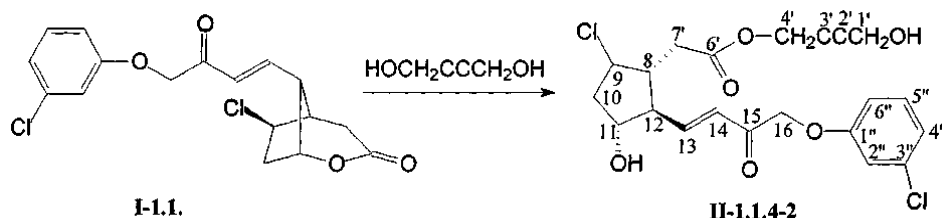
Ester 6-hidroxihexilic al acidului (\pm)-2-[[1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



În condițiile prezentate în exemplul 1, din 1,42 g (4mM) (\pm)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, prin reacție cu 11,8 g 1,6-hexandiol și 0,76 g TsOH · H₂O, într-un amestec de 50 ml THF anhidru și 30 ml CH₂Cl₂, au rezultat, după prelucrare similară și purificare cromatografică (eluent: acetat de etil-heptan, 1:1), 1,2 g ester 6-hidroxihexilic al acidului (\pm)-2-[[1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic, sub formă de produs uleios, cu spectrul IR: 3450-3350, 2930, 2860, 1730, 1625, 1600, 1470, 1285, 870.

Exemplul 10

Ester 4-hidroxi-2-butinic al acidului (\pm)-2-[[1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic

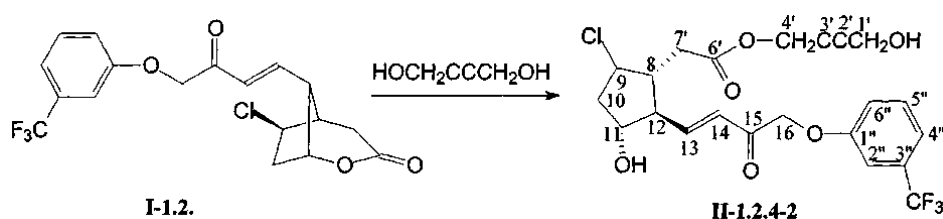


În condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, din 353 mg (1 mM) (\pm)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 2,5 mL 1,4-(2-butin)-diol și 190 mg TsOH · H₂O în 2,5 mL THF anhidru și 4,5 mL CH₂Cl₂, au rezultat, după purificarea cromatografică (eluent: acetat de etil-amestec de hexani, 1:1), 200 mg ester 4-hidroxi-2-butinic al acidului (\pm)-2-[[1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic, cu:

¹H-RMN-300MHzCCDCb, δ ppm, JHz): 7,15(t, 1H, H-5'', 8,2); 6,92(ddd, 1H, H-4'', 1,1, 1,9, 8,2); 6,85(t, 1H, H-2'', 1,9); 6,84(d, 1H, H-13, 15,7); 6,73(ddd, 1H, H-6'', 1,1, 2,5, 8,2); 6,41(d, 1H, H-14, 15,7); 4,70(s, 2H, H-16); 4,62(s, 2H, H-4'); 4,24(q, 1H, H-11, 6,3); 4,19(s, 2H, H-1'); 4,16(q, 1H, H-9, 7,4); 2,57(dd, 1H, H-7', 3,6, 14,6); 2,40(dt, 1H, H-7', 6,9, 14,8); 2,38-2,35(m, 2H, H-8, H-12); 2,25(dd, 2H, H-10, 6,4, 6,9), ¹³C-RMN-75MHz(CDCl₃, δ ppm): 195,01 (C-15), 170,80 (C-6'), 158,46 (1''); 148,09 (CH-13); 135,19 (C-3''); 130,61 (C-5''); 127,41 (CH, C-14); 122,20 (CH, C-4''); 115,33 (CH, C-6''); 113,23 (CH, C-2''); 85,69 (C-3'); 79,26 (C-2'); 74,96 (CH, C-11); 71,96 (CH₂, C-16); 59,26 (CH, C-9); 56,27 (CH, C-12); 52,50 (C-4'); 50,88 (C-1'); 50,28 (CH, C-8); 44,04 (CH₂, C-10); 35,18 (CH₂, C-7').

Exemplul 11

Ester 4-hidroxi-2-butinic al acidului (\pm)-2-[[1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic

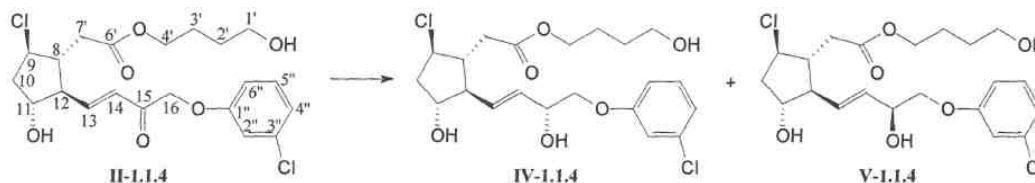


RO 129720 B1

În condițiile de reacție prezentate în exemplul 1, din 353 mg (1 mM) (-)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-trifluorometil-fenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan, tratate cu 2,5 mL 1,4-(2-butin)-diol și 190 mg TsOH · H₂O în 2,5 mL THF anhidru și 4,5 mL CH₂Cl₂, au rezultat, după purificarea cromatografică (eluent:acetat de etil-amestec de hexani, 1:1), 1850 mg ester 4-hidroxi-2-butinic al acidului (-)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic, sub formă de ulei, cu: $[\alpha]_D = -14,27^\circ$ (1% în THF), IR (ulei în ATR): 3399brm, 2934w, 1735s, 1623m, 1595w, 1493w, 1453m, 1326vs, 1288m, 1226m, 1165s, 1122vs, 1064s, 1021s, 975m, 909m, 875w, 790vv, 697m, 653m, ¹H-RMN-300MHz(CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,35 (t, 1H, H-5", 8,2); 7,19 (m, 1H, H-4"); 7,08 (m, 1H, H-2"); 7,01 (dd, 1H, H-6", 2,5, 8,2); 6,97(dd, 1H, H-13, 8,5, 15,7); 6,42 (d, 1H, H-14, 15,7); 4,76 (s, 2H, H-16); 4,61 (s, 2H, H-4'); 4,24 (q, 1H, H-11, 6,3); 4,18 (t, 2H, H-1', 1,6 or 1,9); 4,18 (q, 1H, H-9, 7,4); 2,71 (br s, 2H, OH); 2,56 (dd, 1H, H-7', 4,4, 14,8); 2,40 (dt, 1H, H-7', 6,9, 14,8); 2,38-2,35 (m, 2H, H-8, H-12); 2,25 (br t, 2H, H-10, 7,0), ¹³C-RMN-75MHz(CDCl₃, δ ppm): 194,70 (C-15), 170,83 (C-6'), 157,89 (1"); 148,22 (CH-13); 132,12 (d, C-3", J = 32,6 Hz); 130,39 (C-5"); 127,38 (CH, C-14); 123,87 (d, CF₃, J = 272,6 Hz); 118,81 (d, CH, C-4", J = 3,6 Hz); 118,20 (CH, C-6"); 111,80 (d, J = 3,6 Hz, CH, C-2"); 85,65 (C-3'); 79,23 (C-2'); 74,93 (CH, C-11); 71,90 (CH₂, C-16); 59,25 (CH, C-9); 56,36 (CH, C-12); 52,46 (C-4'); 50,81 (C-1'); 50,26 (CH, C-8); 44,04 (CH₂, C-10); 35,16 (CH₂, C-7').

Exemplul 12

Ester 4-hidroxibutilic al acidului (±)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-hidroxi-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



4,45 g (10 mmoli) ester 4-hidroxibutilic al acidului (±)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic s-au dizolvat în 15 mL piridină, soluția obținută s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 5,5 mL trimetilclorsilan sub agitare, în mediu anhidru, și s-a continuat agitarea până când sililarea a fost completă. S-a diluat amestecul de reacție cu 80 mL eter etilic, iar soluția a fost turnată sub agitare energetică peste 50 mL soluție 10% KHCO₃. S-au separat fazele, faza organică a fost uscată (MgSO₄ anhidru), filtrată și concentrată la sec. (Faza apoasă a fost extrasă cu 2 x 15 mL eter etilic, extractele fiind reunite cu fracția principală.) Produsul brut a fost coevaporat cu toluen pentru îndepărtarea piridinei, apoi a fost dizolvat în 50 mL toluen anhidru și 15 mL THF. Soluția s-a răcit la -78°C în atmosferă inertă, anhidră, apoi s-au picurat 82 mL soluție 0,25M de diizoborniloxiizopropoxid de aluminiu în toluen. S-a continuat agitarea pînă când la CSS nu se mai observa prezența compusului inițial. S-au adăugat apoi 25 mL soluție 10% H₂SO₄ și s-a agitat 1 h, s-a distilat la presiune redusă metanolul și THF-ul, s-au separat fazele, iar faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil. Extractele organice s-au uscat (MgSO₄ anhidru), s-au concentrat la sec, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie multiplă pe coloana de silicagel (eluent:benzină de extracție până la eluarea izoborneolului, apoi benzen-acetonă, 4:1). S-au obținut 1,80 g compus epi, V-1.1.4 și 1,75 g produs IV-1.1.4 sub formă de ulei.

V-1.1.4: ¹H-RMN-300MHz(CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,20 (t, 1H, H-5", 8,2); 6,95 (dd, 1H, H-4", 2,2, 8,2); 6,91 (t, 1H, H-2", 2,2); 6,80 (dd, 1H, H-6", 2,2, 8,2); 5,74 (dd, 1H, H-14, 7,7, 15,4); 5,67 (dd, 1H, H-13, 5,5, 15,4); 4,50 (dt, 1H, H-15, 3,9, 7,7); 4,17 (t, 1H, H-11, 8,0);

RO 129720 B1

4,14 (1, 1H, H-9, 5,8); 4,12 (t, 2H, H-4', 6,3); 3,96 (dd, 2H, H-16, 3,9, 9,3); 3,87 (dd, 1H, H-16, 7,7, 9,3); 3,66 (t, 2H, H-1', 6,3); 2,57 (dd, 1H, H-7', 5,5, 15,4); 2,46 (dt, 1H, H-7', 6,6, 15,4); 2,27 (br t, 2H, H-10, 8,0, 6,9), 2,32-2,16 (m, 2H, H-8, H-12); 1,72 (q, 2H, H-3', 6,3); 1,63 (q, 2H, H-2', 6,3), ¹³C-RMN-75MHz(CDCl₃, δ ppm): 172,13 (C-6'), 159,26 (1''); 135,06 (C-3''); 133,04 (CH-13); 131,31 (CH, C-14); 130,50 (C-5''); 121,60 (CH, C-4''); 115,16 (CH, C-6''); 113,26 (CH, C-2''); 75,21 (C-11); 71,94 (C-16); 70,45 (C-15); 64,73 (C-4'); 62,35 (C-1'); 59,71 (CH, C-9); 56,56 (CH, C-12); 50,37 (CH, C-8); 35,69 (CH₂, C-7'), 29,16 (C-2'); 25,19 (C-3').

IV-1.1.4: ¹H-RMN-300MHz(CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,21 (t, 1H, H-5'', 8,2); 6,96 (dd, 1H, H-4'', 2,2, 8,2); 6,92 (t, 1H, H-2'', 2,2); 6,86 (dd, 1H, H-6'', 2,2, 8,2); 5,78 (dd, 1H, H-14, 8,0, 15,4); 5,65 (dd, 1H, H-13, 4,5, 15,4); 4,56 (m, 1H, H-15); 4,21-4,08 (m, 2H, H-9, H-11); 4,14 (t, 2H, H-4', 6,3); 3,97 (dd, 2H, H-16, 3,6, 9,6); 3,87 (dd, 1H, H-16, 7,7, 9,6); 3,67 (t, 2H, H-1', 6,3); 2,55 (dd, 1H, H-7', 5,5, 15,4); 2,45 (dt, 1H, H-7', 6,3, 15,4); 2,28 (br t, 2H, H-10, 7,0), 2,36-2,16 (m, 2H, H-8, H-12); 1,72 (q, 2H, H-3', 6,3); 1,64 (q, 2H, H-2', 6,3), ¹³C-RMN-75MHz(CDCl₃, δ ppm): 171,91 (C-6'), 159,45 (1''); 135,07 (C-3''); 133,27 (CH-13); 131,12 (CH, C-14); 130,50 (C-5''); 121,63 (CH, C-4''); 115,16 (CH, C-6''); 113,26 (CH, C-2''); 75,20 (C-11); 71,96 (C-16); 70,49 (C-15); 64,67 (C-4'); 62,43 (C-1'); 59,70 (CH, C-9); 56,68 (CH, C-12); 50,58 (CH, C-8); 35,75 (CH₂, C-7'), 29,18 (C-2'); 25,20 (C-3').

Exemplul 13

Ester 4-hidroxibutilic al acidului (±)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-hidroxi-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic

La o soluție de 222 mg (0,5 mM) ester 4-hidroxibutilic al acidului (±)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic și 160 mg(0,43 mM) CeCl₃ · 7H₂O în 3 mL metanol, răcită la 0°C pe baie de gheață, s-au adăugat 25,8 mg (0,68 mM) NaBH₄ și s-a agitat în continuare 1 h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (toluene-acetat de etil, 1:1, eluat de două ori, R_finițial = 0-30, R_falcooli = 0,18), S-a diluat amestecul de reacție cu 2 mL apă și s-a extras cu 4 x 6 mL diclormetan. Soluțiile diclormetanice s-au spălat cu 2 mL saramură, s-au uscat (MgSO₄ anhidru), s-au filtrat și concentrat la sec, rezultând 215,2 mg amestec de alcooli alilici, în raport de ~ 1:1, ce au fost separați prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent:acetat de etil-hexan, 5:1).

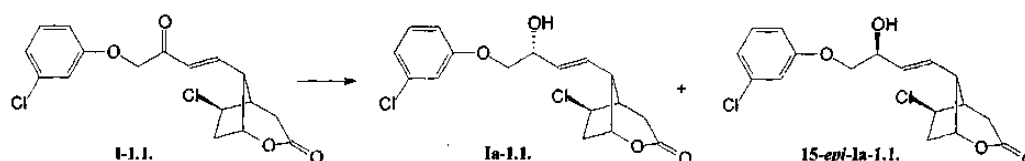
Exemplul 14

Ester 4-hidroxibutilic al acidului (±)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-hidroxi-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic

La o soluție de 111 mg (0,25 mM) ester 4-hidroxibutilic al acidului (±)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-hidroxi-2-[4-(3-clorfenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic în 2 mL tetrahidrofuran s-au adăugat 3 mg Dowes 1 x 8, apoi, sub agitare magnetică, la temperatura camerei, s-au adăugat 9,5 mg (0,25 mM) NaBH₄ și s-a agitat în continuare 90 min, monitorizând sfârșitul reacției ca la exemplul 12. Prin prelucrare similară s-au obținut 104,1 mg amestec de alcooli alilici, în raport de ~ 1:1, ce au fost separați prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent:acetat de etil-hexan, 5:1).

Exemplul 15

(±)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3-hidroxi-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan



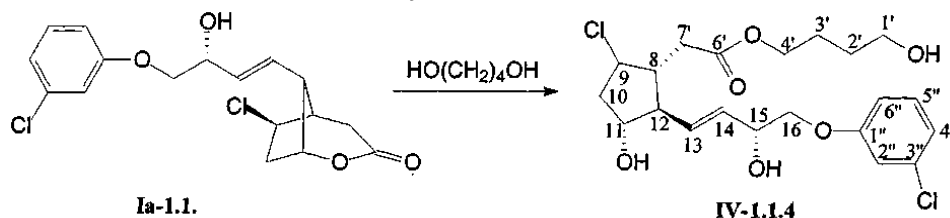
RO 129720 B1

În condițiile de reacție prezentate în exemplul 11, 353 mg (1 mM) (\pm)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clor-fenoxi)-3-oxo-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]octan au fost reduse la grupa cetonică, rezultând un amestec de alcooli epimeri la atomul de carbon C-15, care au fost separați similar prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel. Compusul Ia-1.1., obținut pur sub formă de ulei (145 mg), a fost caracterizat prin: $^1\text{H-RMN-400MHz(DMSO-d}_6$, δ ppm, J Hz): 7,33 (t, 1H, H-5", 8,2); 7,00 (m, 1H, H-4"); 6,97 (dd, 1H, H-2", 0,8, 2,2); 6,92 (dd, 1H, H-6", 2,2, 8,2); 5,94 (ddd, 1H, H-13, 1,1, 7,0, 15,7); 5,81 (m, 1H, H-14, 15,7); 5,30 (d, 1H, OH, 4,1); 4,74 (m, 1H, H-1); 4,60 (dd, 1H, H-6, 4,3, 8,0); 4,33 (q, 1H, H-15, 5,3); 3,93 (dd, 1H, H-16, 4,9, 10,0); 3,88 (dd, 1H, H-16, 6,4, 10,0); 3,06 (d, 1H, H-8, 7,0); 2,93 (dd, 1H, H-4, 5,6, 18,7); 2,88 (m, 1H, H-7, 7,6, 17,2); 2,70 (dd, 1H, H-4, 1,6, 18,7); 2,59 (m, 1H, H-5); 2,34 (m, 1H, H-7, 17,2), $^{13}\text{C-RMN-100MHz(CDCl}_3$, δ ppm): 167,95 (C-6"), 159,40 (1"); 133,55 (C-3"); 132,78 (C-13); 130,69 (CH, C-5"); 127,78 (CH, C-14); 120,37 (CH, C-4"); 114,53 (C-2"); 113,51 (C-6"); 83,58 (C-1); 71,93 (C-15); 68,84 (C-9); 60,00 (C-6); 48,95 (C-5 sau 8); 47,16 (C-8 sau 5); 43,80 (C-7); 38,83 (C-4).

Compusul 15-epi-Ia-1.1. a fost obținut impurificat cu compusul Ia-1.1., sub formă de ulei, și a fost utilizat ca atare la reacția următoare.

Exemplul 16

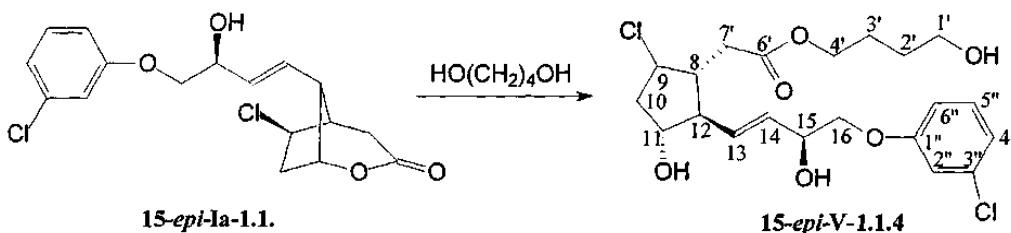
Ester 4-hidroxbutilic al acidului (\pm)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-exo-2-[4-(3-clorfenoxi)-3 α -hidroxi-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic



178 mg (0,5 mM) (\pm)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3 α -hidroxi-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]-octan au fost tratate, în condițiile de reacție prezentate la exemplul 1, cu 90 mg TsOH, 2,5 ml 1,4-butandiol în 2 ml THF anhidru, rezultând, după prelucrarea și purificarea similară, 165 mg compus prostaglandinic IV-1.4., cu aceleași caracteristici cu ale produsului obținut în exemplul 11.

Exemplul 17

Ester 4-hidroxbutilic al acidului (\pm)-2-[[[(1R,2R,3R,5R)-5-clor-3-exo-2-[4-(3-clorfenoxi)-3 α -hidroxi-1-*trans*-butenil]ciclopentil]acetic

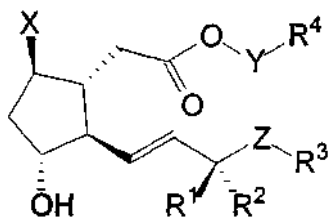


267 mg (0,5 mM) (\pm)-exo-6-clor-3-exo-8-anti-4[-(3-clorfenoxi)-3 β -hidroxi-1-*trans*-butenil]-2-oxabicyclo[3.2.1]-octan în amestec cu 3 α -hidroxi-derivat au fost tratate, în condițiile de reacție prezentate la exemplul 1, cu 140 mg TsOH, 3,8 ml 1,4-butandiol în 3 ml THF anhidru, rezultând, după prelucrarea și purificarea similară, 165 mg compus prostaglandinic 15-epi-V-1.4., cu aceleași caracteristici cu ale produsului obținut în exemplul 11.

RO 129720 B1

Revendicări

1. Compuși prostaglandinici 9 β -halogenați cu formula generală II:

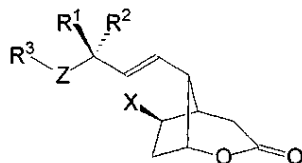


II

în care:

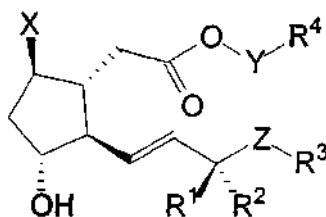
- X este un halogen, ca, de exemplu: Cl, Br, F;
- Y este o grupare alchil saturată cu catenă normală sau ramificată, sau care conține în catenă una sau mai multe legături duble sau triple (sau legături duble și triple), cu 1 la 12 atomi de carbon; radicalul alchil poate conține în catenă un ciclu saturat cu 3-7 atomi de carbon, un ciclu aromatic nesubstituit sau substituit cu un halogen (Cl, F, Br sau I), o grupare hidroxil, o grupare alcooxi (cu o grupare alchil de 1 la 4 atomi de carbon), o grupare amino, o grupare amino substituită cu un radical alchil (cu 1 la 4 atomi de carbon), aril sau heteroaril, în pozițiile *o*, *m* sau *p*. De asemenea, radicalul alchil poate conține în catenă un radical biciclic sau policiclic, un ciclu saturat legat de un radical aromatic sau heteroaromatic, un radical aromatic biciclic sau policiclic;
- Z este o grupare metilen, o grupare CHX, o grupare CX₂ (în care X are semnificația de mai sus), o grupare CH₂CH₂, o grupare CH=CH;
- R¹, R² reprezintă împreună oxigen, sau R¹ este H, iar R² este OH, sau R¹ este OH, iar R² este H, sau R¹ este H, iar R² este OR⁵, sau R¹ este OR⁵;
- R³ este un radical alchil (ne)substituit, cu 1 la 10 atomi de carbon, un radical aril nesubstituit, sau substituit cu 1 la 3 atomi de halogen, 1 la 3 grupe alchil cu 1-4 atomi de carbon, o grupare fenil, cu o grupare hidroxil, o grupare alcooxi, carboxil, nitro, amino, clorometil, fluorometil, trifluorometil, un radical ariloxi nesubstituit sau substituit în poziția *o*, *m* sau *p* cu: halogen (Cl, F), trifluorometil, hidroxi, nitro, amino, alchil, un radical cicloalchil, cu 1 la 10 atomi de carbon, sau un radical heterociclic, cu 5-6 atomi în heterociclu, cu unul sau mai mulți atomi de oxigen, azot sau sulf în heterociclu.

2. Procedeu de sinteză pentru obținerea compușilor prostaglandinici 9 β -halogenați cu formula II, definiți în revendicarea 1, care cuprinde reacția intermediarilor δ -lactonici halogenați cu formula I



I

cu reactivii cu formula III, HO-Y-R⁴, în cataliză acidă, în prezența unui solvent inert sau a unui amestec de solvenți inerti, cu obținerea compușilor prostaglandinici 9 β -halogenați cu formula II



II

RO 129720 B1

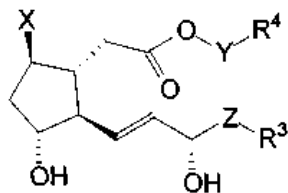
1 în care:

- X, Y, Z, R³ și R⁴ sunt definiți în revendicarea 1;

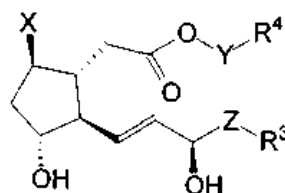
3 - R¹, R² reprezintă împreună oxigen, sau R¹ este H, iar R² este OR⁵, sau R¹ este OR⁵
în care R⁵ este o grupare alchil cu 1 la 4 atomi de carbon, o grupare alil; și

5 - reducerea selectivă a grupării cetonice α, β-nesaturate a compușilor II, în care R¹,
R² este oxigen cu obținerea compușilor prostaglandinici 9β-halogați cu formula II definiți
7 în revendicarea 1, în care R¹ este H și R² este OH, sau R¹ este OH și R² este H, restul
substituenților având semnificațiile din revendicarea 1, reprezentați prin formulele IV și V:

9



IV



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 199/2020