



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215149
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 23 01 79
(21) [PV 513-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 01 78
[19616 A/78] Itálie

(40) Zveřejněno 30 10 81

(45) Vydáno 15 10 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00
C 07 C 59/46
C 07 C 59/80
//A 61 K 31/557

(72) Autor vynálezu GANDOLFI CARMELO, MILÁN, PASSAROTTI CARLO, GALLARATE VARESE, FAVA WILLIAM, MILÁN, FUMAGALLI ANGELO, MONZA (MILÁN), FAUSTINI FRANCO a CESERANI ROBERTO, MILÁN (Itálie)

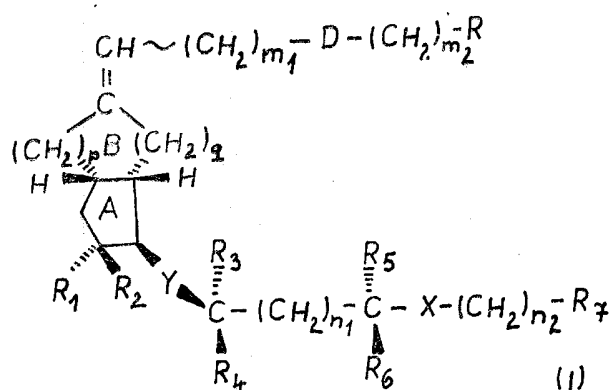
(73) Majitel patentu FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby 9-deoxy-9a-methylenisosterů prostacyklinu PGI₂

1

2

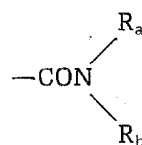
Vynález se týká způsobu výroby 9-deoxy-9a-methylenisosterů prostacyklinu PGI₂ obecného vzorce I,



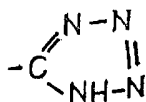
ve kterém

R je substituent ze skupiny zahrnující a) volnou karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu vzorce $-\text{COOR}_9$, kde R₉ značí C₁₋₁₂alkyl nebo C₂₋₁₂alkenyl, b) skupinu obecného vzorce $-\text{C}(\text{OR}')_3$, ve kterém každý jednotlivý substituent R' značí nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, c) skupinu obecného vzorce

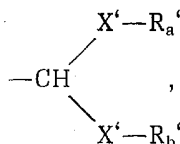
$-\text{CH}_2-\text{R}''$, ve kterém R'' představuje hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, d) skupinu obecného vzorce



ve kterém R_a a R_b se volí ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku a fenylovou skupinu, e) kyanovou skupinu, f) zbytek vzorce

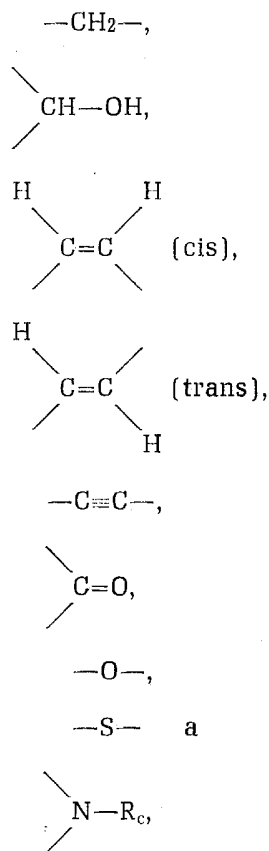


g) skupinu vzorce $-\text{CHO}$, h) zbytek vzorce



ve kterém každý jednotlivý substituent X' značí nezávisle atom kyslíku nebo atom síry a skupiny R_a' a R_b' , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady rovně probíhající nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 2 až 6 atomy uhlíku,

D je substituent ze skupiny zahrnující zbytky vzorců

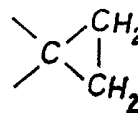
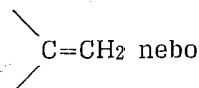


kde R_c představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku,

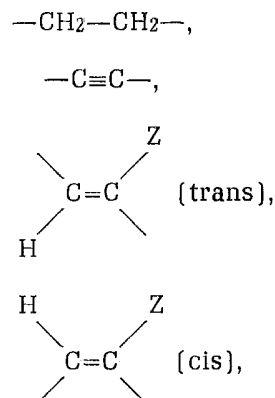
jeden ze substituentů R_1 a R_2 a nezávisle na nich jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6

atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo feny[(či naftyl)]-($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylovou skupinu a druhý značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo feny[(či naftyl)]-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-, nebo R_1 a R_2 a nezávisle na nich R_3 a R_4 tvoří společně oxoskupinu,

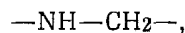
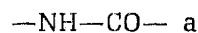
R_5 a R_6 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atom halogenu, nebo R_5 a R_6 spolu s atomem uhlíku, na kterém jsou vázány, tvoří zbytek vzorce



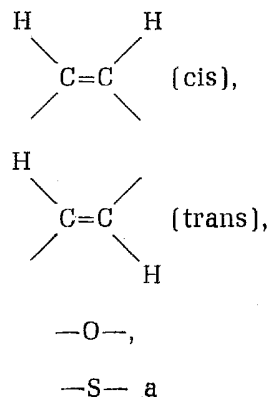
Y představuje skupinu vzorců



ve kterých Z značí atom vodíku nebo atom halogenu, a dále skupiny vzorců



X značí skupiny vzorců $-(\text{CH}_2)_m-$, ve kterém m je nula nebo 1,





kde R_c má shora uvedený význam,

m_1 , m_2 , n_1 a n_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí nulu nebo celé číslo 1 až 12 tak, aby součet $m_1 + m_2$ nebo $n_1 + n_2$ byl menší nebo rovný 15,

p a q značí jednotlivě nulu nebo celé číslo 1 až 3 tak, aby součet $p + q$ bylo celé číslo 1 až 6, a

R_7 je substituent ze skupiny zahrnující a') atom vodíku, b') alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, c') monocyklický C_{3-9} -cykloalkyl nebo cykloalkenyl, norbornyl nebo adamantyl, popřípadě uvedené skupiny substituované alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, d') fenylovou nebo naftylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou, e') nasycený nebo nenasyčený 5- nebo 6členný heteromonocyklický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom, jímž je atom kyslíku, síry nebo dusíku, a popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, a rovněž laktonů odvozených od sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solí.

Vynález dále zahrnuje laktomy odvozené od sloučenin obecného vzorce I a rovněž farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli, optické antipody, geometrické isomery a diastereomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsí.

Ve vzorcích uvedených v popisu tohoto vynálezu značí přerušované čáry (---), že jimi připojené substituenty jsou v případě kruhu v α -konfiguraci, tj. pod rovinou kruhu, v případě bicyklo[($p+q+1$),3,0] alkanového systému (složeného z kondensovaných kruhů A a B) v endokonfiguraci a v případě postranního uhlíkatého řetězce v S-konfiguraci.

Plné čáry ve formě klínu ($\blacktriangle$) naproti tomu značí, že jimi připojené substituenty jsou v případě kruhu v β -konfiguraci, tj. nad rovinou kruhu, v případě bicyklo[($p+q+1$),3,0] alkanového systému v exokonfiguraci a v případě uhlíkatého řetězce v R-konfiguraci. Vlnitá čára ($\sim$) označuje substituent s nedefinovanou stechiometrií; takto připojené substituenty mohou být v případě kruhu v α - nebo v β -konfiguraci, v případě bicykloalkanového systému v endo- nebo exokonfiguraci a v případě postranního uhlíkatého řetězce v R nebo S-konfiguraci.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich deriváty popsané v tomto vynálezu mají cis

spojení mezi kondensovanými kruhy A a B; atomy vodíku vázané na bicyklický systém v místě spojení kruhů jsou oba připojeny z vnější strany dvouplochého úhlu tvořeného rovinami kruhů v přirozené konfiguraci.

Postranní uhlíkatý řetězec na cyklopentanovém kruhu A (ω -řetězec) je v poloze trans vzhledem ke kruhu B a v poloze exo vzhledem k bicyklickému systému.

U každé sloučeniny podle vynálezu jsou možné dva geometrické isomery, což je způsobeno uspořádáním substituentů na dvojně vazbě vázané exocyklicky na kruhu B: uhlíkatý řetězec vázaný na tuto dvojnou vazbu (řetězec α) může být buď na stejné straně, nebo na opačné straně než řetězec cyklopentanového kruhu A (řetězec ω). V prvním případě je exocyklická dvojná vazba definována jako cis a v druhém případě jako trans. V obecném vzorci I a v dalších obecných vzorcích, které následují, symbol $\sim$ značí, že vzorcem jsou pokryty oba zmíněné geometrické isomery, jak jednotlivě, tak ve směsích.

Shora uvedená uspořádání substituentů se týkají přirozených sloučenin. Jejich enantiomery, spadající rovněž do rozsahu tohoto vynálezu, vykazují na všech asymetrických centrech opačnou stereochemii, než mají přirozené sloučeniny. Jsou tedy zrcadlovými obrazy posléze uvedených látek a u jejich názvů se z důvodu přesného označení používá prefixu „ent“. Označení d, l je používáno pro směsi obsahující ekvimolární množství přirozených sloučenin a odpovídajících enantiomerů.

Alkylové, alkenylové, alkinyllové a alkanoyloxylové skupiny mohou mít rozvětvený nebo přímo probíhající uhlíkatý řetězec a mohou být popřípadě substituované jedním nebo více atomy halogenu, alkoxylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku a arylovými skupinami, zvláště fenylovými skupinami.

Substituent R značí výhodně volnou nebo esterifikovanou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně methylovou, ethylovou nebo propylovou skupinu.

Alkoxy skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku je výhodně alkanoyloxyskupina s 2 až 6 atomy uhlíku, například acetoxy-, propionyloxy- nebo benzoyloxyskupina.

Alkanoylskupina s 2 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně acetylovou nebo propionylovou skupinu.

Alkylenový zbytek s 2 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně ethylenovou nebo propionylovou skupinu.

Alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně methoxy-, ethoxy- nebo propoxy skupinu.

Alkenylová skupina s 2 až 10 atomy uhlíku představuje výhodně skupinu obecného vzorce $-\text{CH}=\text{CHR}_8$, ve kterém R_8 předsta-

vuje atom vodíku nebo rozvětvenou nebo přímo probíhající alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, s výhodou vinylovou skupinu.

Alkinylová skupina s 2 až 10 atomy uhlíku představuje výhodně skupinu obecného vzorce $\text{—C}\equiv\text{C—R}_8$, ve kterém R_8 má shora uvedený význam, s výhodou ethinylovou skupinu.

Halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště trifluormethylovou skupinu.

Značí-li substituent Z atom halogenu, je to s výhodou atom chloru nebo bromu.

Substituenty R_5 a R_6 se nezávisle na sobě s výhodou volí ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a atom fluoru.

Značí-li R_7 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je to výhodně methylová skupina.

Značí-li R_7 arylovou skupinu, je to s výhodou fenylová, α -naftylová nebo β -naftylová skupina.

Značí-li R_7 cykloalifatický zbytek, může to být mono-, bi- nebo tricyklický zbytek. V případě monocyklického zbytku je to s výhodou cykloalkylová nebo cykloalkenylová skupina se 3 až 9 atomy uhlíku, například cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklopentenylová, cyklohexenylová nebo cykloheptenylová skupina. V případě bicyklického zbytku je to s výhodou norbornylová skupina. V případě tricyklického zbytku je to s výhodou adamantylová skupina.

Značí-li R_7 cykloalifatický zbytek, je výhodné, je-li to shora uvedená monocyklialfatická skupina.

Značí-li R_7 heterocyklický kruh, může to být mono- nebo bicyklický zbytek obsahující jako heteroatom alespoň jeden z atomů dusíku, síry a kyslíku. Je však výhodné, je-li heterocyklem monocyklický zbytek definovaný shora uvedeným způsobem, zvláště tetrahydrofurylový, tetrahydrothienylový, tetrahydropyranylový, pyrrolylový, pyrazolylový, oxazolylový, isoxazolylový, pyridylový, pyrazinylový, pyrimidinylový nebo pyridazinylový zbytek.

Značí-li R esterifikovanou karboxylovou skupinu obecného vzorce —COOR_9 , představuje R_9 s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, zvláště methylovou, ethylovou, propylovou nebo heptylovou skupinu, nebo alkenylovou skupinu s 2 až 12 atomy uhlíku, zvláště allylovou skupinu.

Indexy m_1 , m_2 , n_1 a n_2 představují nezávisle na sobě s výhodou nulu, 1, 2 nebo 3.

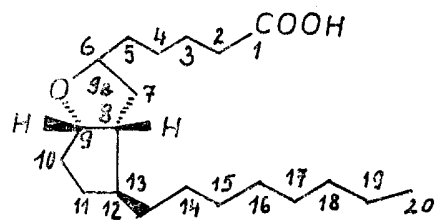
Farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli sloučenin obecného vzorce I mohou být tvořeny jak s anorganickými, tak s organickými kyselinami a bázemi.

Jako farmaceuticky nebo veterinárně vhodných anorganických kyselin lze použít kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové ne-

bo sírové, a jako organických kyselin lze použít kyseliny citrónové, fumarové, vinné, jablečné, maleinové, methansulfonové nebo ethansulfonové. Jako vhodných anorganických bází lze použít hydroxidů alkalických kovů, hydroxidů kovů alkalických zemin, hydroxidu zinečnatého nebo hydroxidu hlinitého. Jako vhodných organických bází lze použít různých aminů, jako methylaminu, diethylaminu, trimethylaminu, ethylaminu, dibutylaminu, triisopropylaminu, N-methylhexylaminu, decylaminu, dodecylaminu, allylaminu, krotylaminu, cyklopentylaminu, dicyklohexylaminu, benzylaminu, dibenzylaminu, α -fenylethylaminu, β -fenylethylaminu, ethylendiaminu, diethylentriaminu a jiných podobných alifatických, aromatických a heterocyklických aminů, jako piperidinu, morfolinu, pyrrolidinu nebo piperazinu, a rovněž jejich substituovaných derivátů, jako 1-methylpiperidinu, 4-ethylmorfolinu, 1-isopropylpyrrolidinu, 2-methylpyrrolidinu, 1,4-dimethylpiperazinu nebo 2-methylpiperidinu, a hydrofilních derivátů aminů, jako mono-, di- a triethanolaminu, 2-amino-2-butanolu, 2-amino-1-butanolu, 2-amino-2-ethyl-1,3-propandiolu, 2-amino-2-methyl-1-propanolu, tris-(hydroxymethyl)aminomethanu, N-fenylethanolaminu, N-(p-terc.amylfenyl)diethanolaminu, efedrinu nebo prokainu, a α - a β -aminokyselin, jako lysinu a argininu.

Podle vynálezu se dá jako výhodných solí používat takových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu obecného vzorce —COOR_d , v němž R_d představuje farmaceuticky nebo veterinárně vhodný kation odvozený od některé ze shora uvedených bází.

V popisu tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I uvádějí jako deriváty bicyklo[(p+q+1),3,0]alkanů, nebo, výhodněji, jako deriváty kyseliny prostacyklanové, sloučeniny o 20 atomech uhlíku vzorce



ve kterém poloha kyslíkového atomu je označována jako 9a-poloha.

Podle tohoto názvosloví je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $p=q=1$, derivátem bicyklo[3,3,0]oktanu nebo, výhodněji, derivátem kyseliny 9a-deoxo-9a-methylenprostacyklanové, neboť heteroatom v poloze 9a kyseliny prostacyklanové je nahrazen methylenovou skupinou. Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $p=2$ a $q=1$, je derivátem bicyklo[4,3,0]nonanu nebo, výhodně-

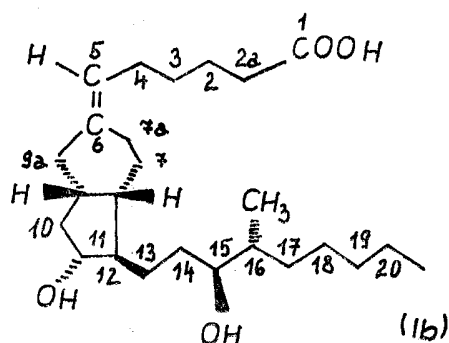
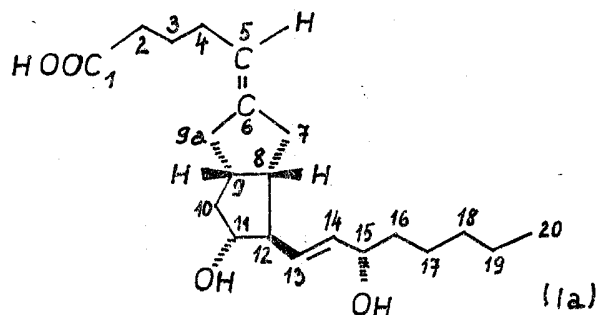
ji, derivátem kyseliny 9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacyklové, neboť heteroatom v poloze 9a kyseliny prostacyklové je nahrazen dvěma methylenovými skupinami. Analogicky sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $p=3$ a $q=1$, je derivátem bicyklo-[5,3,0]dekanu nebo, výhodněji, derivátem kyseliny 9a-deoxy-9a,9b,9c-trimethylenprostacyklové.

Analogické deriváty kyseliny prostacyklové obecného vzorce I, ve kterém $q=2$ nebo $q=3$, se označují jako deriváty kyseliny 7a-homo- nebo 7a,7b-dihomoprostacyklové, a sloučeniny obecného vzorce I, ve kte-

rém se p nebo q rovná nule, se nazývají jako deriváty kyseliny 9a-nor-methylen- nebo 7-nor-methylenprostacyklové.

Stejného názvosloví (homo, dihom, nor, dinor atd.) se používá k označování prodloužení (prvně uvedené prefixy) nebo zkrácení (posléze uvedené prefixy) α - a ω -řetězců o jeden, dva nebo více uhlíkových atomů, vztaženo na původní počet uhlíkových atomů kyseliny prostacyklové.

Jako příklad tohoto názvosloví je uveden plný název následujících dvou sloučenin Ia a Ib:



V následujících a dalších názvech sloučenin t = trans a c = cis.

Sloučenina Ia:

kyselina 7-endo-hydroxy-6-exo-{3''S-hydroxyokt-1'-trans-1'-enyl}-bicyklo[3,3,0]-oktyl-3(5')-pent-5'-trans-enová, nebo kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová, sloučenina Ib:

kyselina 8-endo-hydroxy-7-exo-{3''R-hydroxy-4'S-methyl-non-1'-yl}-bicyklo[4,3,0]-nonyl-3(6')-hex-6'-cis-enová nebo kyselina 5c-11 α ,15R-dihydroxy-16S,20-dimethyl-9a-deoxy-9a-methylen-7a,2a-dihomo-prostacykla-5-enová.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí R volnou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu, a R₇ rovně probíhající nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou shora

uvedeným způsobem, nasycený monoheterocyclický zbytek (výhodně tetrahydrofurylový nebo tetrahydrothienylový zbytek) nebo monocykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, a ve kterém ostatní substituenty mají shora uvedený význam.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou tyto sloučeniny:

kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-4,13-dienová, kyselina 5c,13t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová, kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enová a její 15R epimer,

kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inová a její 15R epimer,

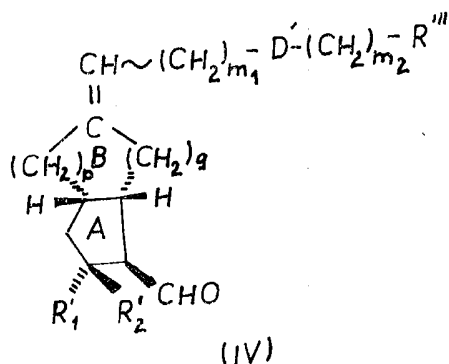
16S-methylderiváty shora uvedených kyselin a 20-methylderiváty shora uvedených kyselin,

kyselina 5c,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,
 1,4- γ -laktón kyseliny 5c,13t-4S,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové a její 4R epimer,
 sodná sůl kyseliny 5c,13t-4S,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové a její 4R epimer,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17(2')-tetrahydrofuryl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-m-trifluormethylfenoxyl-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15(S)-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-fluor-prostacykl-5-en-13-inová,
 kyselina 5t, 13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enová a její 15R epimer,
 kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-en-13-inová a její 15R epimer,
 16S-methylderiváty shora uvedených kyselin a 20-methylderiváty shora uvedených kyselin,
 kyselina 5t,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,
 1,4- γ -laktón kyseliny 5t,13t-4S,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové a jeho 4R epimer,
 sodná sůl kyseliny 5t,13t-4S,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové a její 4R epimer,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-17(2')-tetrahydrofuryl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-m-trifluormethylfenoxyl-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,

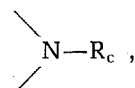
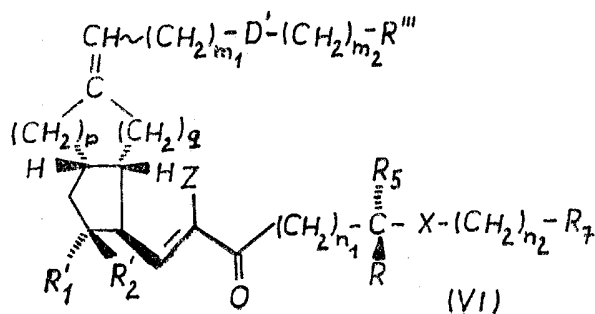
kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-16R-fluorprostacykl-5-en-13-inová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-ethylen-20-methyl-13,14-didehydroprostacykl-5-en-13-inová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylen-16S-fluor-13,14-didehydroprostacykl-5-en-13-inová a její 16R-fluorisomer,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylen-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylen-prostacykl-5-en-13-inová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-15-methylprostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homodimethylen-16S-methylprostacykla-5,13-dienová a její 16R-methylisomer,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16-fenoxyl-17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5c-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykl-5-en-13-inová,
 kyselina 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-nor-methylen-20-methyl-13,14-didehydroprostacykl-5-en-13-inová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylenprostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t,14t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylen-17-fenyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylen-16S-fluor-13,14-didehydroprostacykl-5-en-13-inová a její 16R-fluorisomer,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylenprostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-

-9a,9b-dimethylenprostacykl-5-en-13-inová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-
 -9a,9b-dimethylen-17-cyklohexyl-18,19,20-
 -trinor-prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-
 -9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-
 -5,13-dienová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-
 -9a,7a-homo-dimethylen-15-methyl-
 prostacykla-5,13-dienová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-
 -9a,7a-homo-dimethylen-16S-methyl-
 prostacykla-5,13-dienová a její 16R-me-
 thylisomer,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-
 -9a,7a-homo-dimethylen-16-fenoxy-
 -17,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-
 -dienová,
 kyselina 5t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-
 -9a,7a-homo-dimethylen-prostacykl-5-en-
 -13-inová,
 kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-
 -9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-
 -prostacykla-5,13-dienová
 a rovněž 11-deoxyderiváty, 11-epimery,
 15R-hydroxyisomery a všechny enantio-
 mery shora uvedených sloučenin a rovněž
 jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhod-
 né soli.

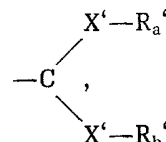
Sloučeniny obecného vzorce I se podle
 vynálezu vyrábějí tak, že se sloučenina
 obecného vzorce IV,



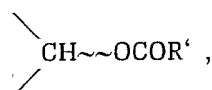
ve kterém R''' , m_2 , m_1 , p , q , R_1 a R_2 mají
 shora uvedený význam a D' se volí ze sku-
 piny zahrnující a'''') $-O-$, b'''') $-S-$, c'''')
 skupinu obecného vzorce



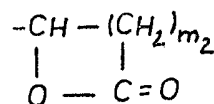
ve kterém R_c má shora uvedený význam,
 d'''') $-CH=CH-$ (cis), e'''') $-CH=CH-$
 (trans), f'''') $-C \equiv C-$, g'''') zbytek obecného
 vzorce



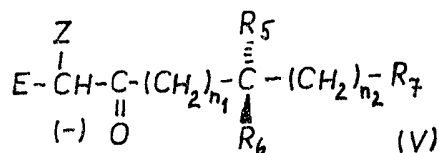
ve kterém X' , R_a' a R_b' mají shora uvedený
 význam, h'''') skupinu obecného vzorce



ve kterém R' má shora uvedený význam, i'''')
 zbytek $-CH_2-$, nebo D' , R''' a $-(CH_2)_{m_2}$
 tvoří společně skupinu vzorce



ve kterém m_2 má shora uvedený význam,
 alkyluje sloučeninou obecného vzorce V,



ve kterém E značí skupinu vzorce
 $(C_6H_5)_3P-$ nebo $(R_eO)_2P-[O]-$,
 ve kterém každý jednotlivý substituent R_e
 značí nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6
 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, Z , n_1 ,
 R_5 , R_6 , X , n_2 a R_7 mají shora uvedený vý-
 znam, a ze získané sloučeniny obecného
 vzorce VI,

ve kterém R⁴, m₂, D¹, m₁, p, q, R₁¹, R₂¹, Z, n₁, R₅, R₆, X, n₂ a R₇ mají shora uvedený význam, se popřípadě odstraní chránicí skupiny a získá se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu —CH=CZ— (trans), Z má shora uvedený význam a R₃ a R₄ tvoří společně oxoskupinu, a/nebo se sloučenina obecného vzorce VI, ve kterém Z značí atom vodíku, nebo sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí —CH=CZ— (trans), Z značí atom vodíku a R₃ a R₄ tvoří společně oxoskupinu, popřípadě zredukuje, a získá se, po odstranění chránicích skupin, sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí —CH₂—CH₂— a R₃ a R₄ tvoří společně oxoskupinu, a/nebo se popřípadě provede nukleofilní adice na volný karbonyl v postranním ω-řetězci sloučeniny obecného vzorce VI nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y značí —CH₂—CH₂— nebo —CH=CZ— (trans), Z má shora uvedený význam a R₃ a R₄ tvoří společně oxoskupinu, a získá se, po odstranění chránicích skupin, sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí

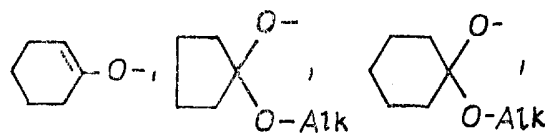
—CH₂—CH₂— nebo —CH=CZ— (trans), Z má shora uvedený význam a jeden ze substituentů R₃ a R₄ značí hydroxylovou skupinu a druhý značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkylovou skupinu, a sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu

—CH₂—CH₂— nebo —CH=CZ— (trans), Z má shora uvedený význam, jeden ze substituentů R₃ a R₄ značí hydroxylovou skupinu a druhý představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkylovou skupinu a všechny ostatní přítomné hydroxylové skupiny jsou chráněny shora uvedeným způsobem, se popřípadě etherifikuje, a po odstranění chránicích skupin se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu —CH₂—CH₂— nebo —CH=CZ— (trans), Z má shora uvedený význam a jeden ze substituentů R₃ a R₄ značí alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkoxykupinu a druhý představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkylovou skupinu, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu —CH=CZ— (trans), Z značí atom halogenu, jeden ze substituentů R₃ a R₄ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenyl(nebo naftyl)-

-(C₁—C₆)alkylovou skupinu a druhý představuje hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkoxykupinu, nebo R₃ a R₄ tvoří společně oxoskupinu, a přítomné hydroxylové skupiny, oxoskupiny a karboxylové skupiny jsou buď volné, nebo chráněné shora uvedeným způsobem, se dehydrohalogenuje, a po odstranění popřípadě přítomných chránicích skupin se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu —C≡C— a jeden ze substituentů R₃ a R₄ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkylovou skupinu a druhý představuje hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkoxykupinu, nebo R₃ a R₄ tvoří společně oxoskupinu, a/nebo se popřípadě připraví lakton nebo příslušná sůl sloučeniny obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě připraví volná sloučenina obecného vzorce I z její soli, a/nebo se popřípadě směs isomerních sloučenin obecného vzorce I rozdělí na příslušné individuální isomery.

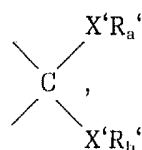
V případě, že ve shora popsáných postupech jsou ve sloučeninách obecného vzorce I specifikovány pouze jeden nebo více substituentů, mají všechny ostatní substituenty význam již dříve u obecného vzorce I uvedený.

Jako chránicích skupin pro hydroxylové skupiny lze použít takových etherových nebo esterových zbytků, které lze snadno odštěpit za mírných podmínek, například kyslou hydrolýzou. Jako výhodných chránicích skupin lze používat silyletherů, například trialkylsilyletherů, jako trimethyl-, dimethyl-terc.butyl-, dimethylisopropyl- nebo dimethylethylsilyletherů, a rovněž acetátových a enoetherových zbytků, například tetrahydropyranyletherového, tetrahydrofuranyletherového, dioxanyletherového nebo oxathianyletherového zbytku, vzorce a obecných vzorců



ve kterých Alk značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Ketony se výhodně chrání ve formě ketalů nebo thioketalů obecného vzorce



ve kterém X' , R_a' a R_b' mají shora uvedený význam.

Je-li třeba, lze etherické chránicí skupiny odstranit z hydroxylových skupin mírnou kyslou hydrolýzou, například působením mono- nebo polykarboxylových kyselin, jako kyseliny octové, mravenčí, citrónové, šťavelové nebo vinné, ve vhodném rozpouštědle, jako ve vodě, acetonu, tetrahydrofuranu, dimethoxyethanu nebo v alkoholu o nízké molekulové hmotnosti nebo působením sulfonové kyseliny, jako kyseliny p-toluen-sulfonové, v alkoholu o nízké molekulové hmotnosti, jako v bezvodém ethanolu nebo methanolu, nebo za použití ionexu polystyren-sulfonového typu. Například se dá použít 0,1 až 0,25 N polykarboxylové kyseliny (jako kyseliny šťavelové nebo citrónové) ve vhodném nízkovroucím rozpouštědle mísitelném s vodou, které se dá po skončení reakce snadno odstranit za sníženého tlaku.

Silyletherové chránicí zbytky lze selektivně odstraňovat v přítomnosti jiných chránicích skupin působením F^- iontu ve vhodném rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu nebo v dimethylformamidu.

Esterové chránicí skupiny lze odstranit typickými způsoby zmýdelnění, popsány níže.

Ketalové a thioketalové chránicí skupiny ketonů se obvykle odstraňují stejně jako acetalové nebo thioacetalové skupiny, mírnou kyslou hydrolýzou za podmínek popsanych výše.

Thioketalové a thioacetalové chránicí skupiny lze selektivně odstranit v přítomnosti jiných chránicích skupin v molekule například působením chloridu rtuťnatého v prostředí vodného acetonu nebo acetonitrilu nebo ve směsi těchto rozpouštědel, v přítomnosti uhličitánů kovů alkalických zemin, například uhličitánu vápenatého nebo hořečnatého.

Případná redukce sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém Z značí atom vodíku, nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z představuje atom vodíku, a R_3 a R_4 tvoří společně oxoskupinu, která vede, po odstranění chránicích skupin, ke sloučenině obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a R_3 a R_4 tvoří společně oxoskupinu, se výhodně provádí v kapalném amoniaku, popřípadě v přítomnosti spou- rozpouštědla [například alifatického alkoholu, jako terc.butanolu nebo 2-(C_1-C_4)-alkylpropan-2-olu, nebo cyklického etheru, jako tetrahydrofuranu nebo dioxanu], působením přebytku alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako lithia, sodíku, draslíku nebo vápníku. Po skončení reakce se přebytečný kov rozloží; jako zdroje protonů k rozkladu se použije slabé kyseliny, například chloridu nebo síranu amonného nebo alifatického alkoholu, jako ethanolu nebo propanolu. Reakci lze provádět při tep-

lotě v rozmezí od -70°C až po teplotu varu použitého rozpouštědla.

Nukleofilní adicí na karbonylovou skupinu v postranním ω -řetězci sloučeniny obecného vzorce VI nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých Y značí skupinu

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans),

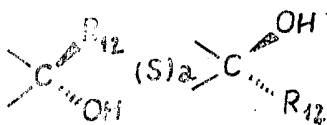
Z má shora uvedený význam a R_3 a R_4 tvoří společně oxoskupinu, se podle použitého nukleofilního činidla získá sekundární nebo terciární alkohol.

Sekundární alkohol se výhodně připravuje působením borohydridu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy (jako sodíku, lithia, vápníku nebo hořečiku) nebo borohydridu zinečnatého; po odstranění všech chránicích skupin se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z má shora uvedený význam a jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku a druhý značí hydroxylovou skupinu. K redukci se používá 0,5 až 6 molů redukčního činidla na jeden mol karbonylové sloučeniny obecného vzorce VI nebo I a reakce se provádí v prostředí vodného nebo bezvodého rozpouštědla, například v prostředí lineárního nebo cyklického etheru, jako ethyletheru, tetrahydrofuranu, dimethoxyethanu nebo dioxanu, nebo alifatického nebo aromatického uhlovodíku, jako n-heptanu nebo benzenu, nebo halogenovaného uhlovodíku, jako methylenchloridu, nebo v prostředí hydroxylovaného rozpouštědla, jako methyl-, ethyl- nebo isopropylalkoholu, a rovněž ve směsích uvedených rozpouštědel. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od -40°C až po teplotu varu použitého rozpouštědla, ale výhodně při teplotě -25 až $+25^\circ\text{C}$.

Terciární alkohol se připravuje reakcí s organokovovým derivátem, a po odstranění všech chránicích skupin se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z má shora uvedený význam a jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁-C₆)-alkylovou skupinu, a druhý značí hydroxylovou skupinu. Jako organokovového činidla lze použít hořečnaté organosloučeniny, například sloučeniny obecného vzorce $\text{R}_{10}\text{MgHal}$ (ve kterém R_{10} značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁-C₆)-alkylovou skupinu, a Hal značí atom halogenu, výhodně atom chloru nebo bromu), lithiumkupraťu obecného vzorce R_{10}CuLi (ve kterém R_{10} má shora uvedený význam), organolithné sloučeniny obecného vzorce R_{10}Li (ve kterém R_{10} má shora uvedený význam) nebo acetylidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin obecného vzorce

$(R_{11}-C\equiv C-)_n-M^{n+}$ (ve kterém n je 1 nebo 2 a R_{11} značí atom vodíku, přímo probíhající nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu, zvláště fenylovou skupinu, a M značí alkalický kov nebo kov alkalických zemin). Reakce karbonylové sloučeniny s jedním z uvedených organokovových činidel se výhodně provádí za použití 1,05 molu (nebo o něco málo více) činidla na jeden mol karbonylové sloučeniny, v prostředí bezvodého rozpouštědla, například aprotického rozpouštědla, jako dimethylformamidu nebo hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, nebo lineárního cyklického etheru, jako ethyletheru, tetrahydrofuranu, anisolu, dioxanu nebo dimethoxyethanu, nebo alifatického nebo aromatického uhlovodíku, jako *n*-heptanu, *n*-hexanu, benzenu nebo toluenu. Reakci lze provádět při teplotě v rozmezí asi od -70°C až po teplotu varu použitého rozpouštědla, ale výhodně při teplotě v rozmezí od -60 do $+20^\circ\text{C}$.

Produktem uvedené nukleofilní adice je jak v případě sekundárního, tak v případě terciárního alkoholu směs epimerních *S* a *R* alkoholů. Jednotlivé *S* a *R* alkoholy obecných vzorců



[*R*], ve kterých R_{12} značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkylovou skupinu, lze popřípadě rozdělit frakční krystalizací nebo shora popsanými chromatografickými postupy.

Případná etherifikace uvedených sekundárních a terciárních alkoholů, při které se, po odstranění všech chránících skupin, získají sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (*trans*), Z má shora uvedený význam a jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkoxy skupinu a druhý značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkylovou skupinu, se provádí působením diazoalkanu, popřípadě arysubstituovaného diazoalkanu, v přítomnosti katalyzátoru, jako kyseliny fluoroborité nebo bortrifluoridu, v organickém rozpouštědle, jako v methylenchloridu. Alternativně lze etherifikaci hydroxylové skupiny (buď volné, nebo ve

formě její soli) provádět působením alkyl- nebo arylalkylhalogenidu v přítomnosti báze, jako kysličníku stříbrného, v prostředí vhodného rozpouštědla, jako dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu.

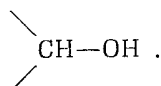
Případná dehydrohalogenace sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí Y skupinu $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (*trans*), Z atom halogenu a jeden ze substituentů R_3 a R_4 hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkoxy skupinu a druhý představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)-(C₁—C₆)alkylovou skupinu, nebo R_3 a R_4 tvoří společně oxoskupinu, na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{C}\equiv\text{C}-$, se dá provádět působením dehydrohalogenačního činidla, které se s výhodou volí ze skupiny zahrnující aniont $\text{CH}_3-\text{SO}-\text{CH}_2^-$, diazabicykloundecen, diazabicyklononen a amidy nebo alkoholáty alkalických kovů. Na jeden mol sloučeniny obecného vzorce I se používá 1 až 5 molů, výhodně 1,5 až 1,8 molu, dehydrohalogenačního činidla a reakce se s výhodou provádí v atmosféře prosté kyslíku, v prostředí inertního rozpouštědla, jako dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu, hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, lineárního nebo cyklického etheru nebo alifatického nebo aromatického uhlovodíku, například v těch, které byly uvedeny výše, v kapalném amoniaku nebo ve směsi uvedených rozpouštědel, při teplotě v rozmezí od -60°C až po teplotu varu vody. Nepoužívá-li se jako reakčního prostředí kapalného amoniaku, provádí se reakce s výhodou při teplotě místnosti.

Je účelné, aby uvedená dehydrohalogenace sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí Y skupinu $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (*trans*) a Z atom halogenu, na odpovídající derivát obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{C}\equiv\text{C}-$, předcházela dříve popsané nukleofilní adici na karbonyl a následující etherifikaci získaného alkoholu.

Následující reakce se všechny provádějí za použití standardních postupů: případné převedení sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I, eventuální příprava laktonu nebo soli, příprava volné sloučeniny obecného vzorce I z její soli a případné rozdělení směsi isomerů na jednotlivé isomery.

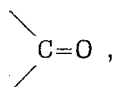
Tak například lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_3 a R_4 značí atomy vodíku, připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku a druhý představuje hydroxylovou skupinu, tak, že se ze zmíněného alkoholu připraví tosylát, například působením tosylchloridu v přítomnosti báze, a získaný tosylát se zredukuje buď borohydri-

dem sodným, nebo kyanoborohydridem sodným v prostředí vody, vodného alkoholu nebo dimethylformamidu, nebo hydridem lithnohlinitým v prostředí bezvodého rozpouštědla, jako ethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí od teploty místnosti až po teplotu varu použitého rozpouštědla. Analogicky lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₁ a R₂ značí atomy vodíku, připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí jeden ze substituentů R₁ a R₂ atom vodíku a druhý hydroxylovou skupinu, a sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém D značí skupinu —CH₂—, lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém D značí skupinu

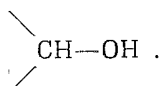


Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₃ a R₄ tvoří společně oxoskupinu, lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R₃ a R₄ značí atom vodíku a druhý představuje hydroxylovou skupinu, selektivní oxidací přebytkem aktivovaného kyslíčníku manganického v prostředí inertního, výhodně chlorovaného rozpouštědla, jako v methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě místnosti, nebo alternativně působením 1,1 až 1,2 molekulvalentů dichlordikyanbenzochinonu v inertním rozpouštědle, jako v dioxanu, benzenu nebo v jejich směsích, při teplotě v rozmezí od 40 °C až po teplotu varu použitého rozpouštědla.

Analogickým způsobem lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₁ a R₂ tvoří společně oxoskupinu, připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R₁ a R₂ značí atom vodíku a druhý hydroxylovou skupinu, a sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém D značí skupinu



lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém D značí skupinu



Má-li se oxidovat pouze jedna z několika sekundárních alkoholických funkcí, musí se ostatní chránit shora uvedeným způsobem; po skončení reakce se chránicí skupiny opět odstraní.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R₁ a R₂ značí alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylnaftylní-(C₁—C₆)alkoxyskupinu, lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I,

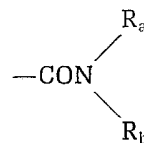
ve kterém jeden ze substituentů R₁ a R₂ značí hydroxylovou skupinu, etherifikací, analogickým způsobem, jak bylo popsáno u přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R₃ a R₄ značí hydroxylovou skupinu. Opět, má-li se etherifikovat pouze jedna z několika přítomných sekundárních alkoholických funkcí, musí se ostatní chránit a po skončení reakce se chránicí skupiny opět odstraní.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí esterifikovanou karboxylovou skupinu (například alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku), lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou karboxylovou skupinu, známými standardními postupy, například reakcí s příslušným alkoholem, jako s alifatickým alkoholem s 1 až 12 atomy uhlíku, v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako kyseliny p-toluensulfonové, nebo alternativně působením diazoalkanu.

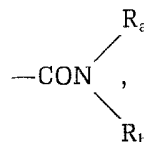
Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí esterifikovanou karboxylovou skupinu (například alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku), lze popřípadě převést na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou karboxylovou skupinu, za použití standardních způsobů zmýdelnění, například působením hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin ve vodě nebo vodném alkoholu a následujícím okyslením reakční směsi.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu —CH₂—R' a R' představuje hydroxylovou skupinu, lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu, redukcí esterové skupiny hydridem lithnohlinitým v prostředí ethyletheru nebo tetrahydrofuranu při teplotě varu reakční směsi.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou karboxylovou skupinu, lze popřípadě převést na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu obecného vzorce

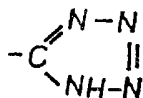


a R_a a R_b mají shora uvedený význam, působením aminu vzorce HNR_aR_b v přítomnosti kondenzačního činidla, například karbodiimidu, jako dicyklohexylkarbodiimidu. Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí ester karboxylové skupiny, lze převést na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu vzorce

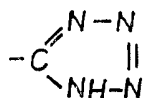


zahříváním s aminem vzorce HNR_aR_b ve vhodném organickém rozpouštědle k varu po dobu 2 až 3 hodin.

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R značí zbytek



se dá připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí karboxylovou skupinu, tím způsobem, že se výchozí karboxylová kyselina převede nejprve na příslušný halogenid kyseliny (výhodně chlorid, například zahříváním s thionylchloridem nebo oxalylchloridem v dichlorethanu nebo dioxanu k varu pod zpětným chladičem), ze kterého se připraví amid (například působením amoniaku), který se dehydratuje na nitril (například v přítomnosti p-toluensulfonochloridu v pyridinu při 90 až 100 °C), a získaný nitrol se posléze nechá reagovat s azidem sodným v přítomnosti chloridu amonného v dimethylformamidu při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do 100 °C. Tento postup převedení karboxylové skupiny na nitril a skupinu

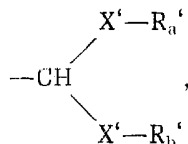


se s výhodou provádí na výchozí látce.

Sloučenina obecného vzorce I, ve které R značí volnou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu, se dá popřípadě převést na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu $-\text{CHO}$, za použití standardních postupů, například tak, že se z kyseliny nebo esteru připraví nejprve odpovídající chlorid a ten se poté podrobí Rosenmundově reakci způsobem popsáním v Org. Reactions 4, 362. (1948).

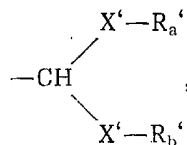
Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu $-\text{C}(\text{OR}')_3$ a R' má shora uvedený význam, se dá připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí volnou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu, tím způsobem, že se posléze uvedená sloučenina převede známým způsobem na hydrochlorid karboximidoesteru a ten se nechá reagovat s vhodným alkoholem, způsobem popsáním například v časopisu J. Amer. Chem. Soc. 64, 1827 (1942).

Acetalisace, například eventuální příprava sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu obecného vzorce



v němž X' značí atom kyslíku a R_a' a R_b' mají shora uvedený význam, se provádí tím způsobem, že se výchozí aldehyd buď uvede do reakce s alkoholem, nebo glykolem v přítomnosti katalyzátoru, jako kyseliny p-toluensulfonové nebo sulfonované pryskyřice, ve vhodném rozpouštědle, které umožňuje odstraňování vznikající vody azeotropní destilací, nebo se podrobí výměnné reakci s aceton-dioxolanem, při které se odstraňuje vznikající aceton, nebo se uvede do reakce s orthoesterem, při které se oddestilováá vznikající alkohol. Acetal lze rovněž připravit z příslušného thioacetalu reakcí s vhodným alkoholem nebo glykolem v přítomnosti rtuťnaté soli, výhodně chloridu rtuťnatého, jakožto katalyzátoru výměnné reakce, a uhličitanu kovu alkalických zemin, v prostředí inertního rozpouštědla.

Thioacetalisace, například příprava sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu obecného vzorce



(v němž X' značí atom síry a R_a' a R_b' mají shora uvedený význam), ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu $-\text{CHO}$, se výhodně provádí tím způsobem, že se výchozí aldehyd uvede do reakce s mono- nebo dimerkaptanem, jako s methylmerkaptanem, ethylmerkaptanem, dithioethylenglykolem (1,2-ethandithiolem) nebo dithiopropylenglykolem (1,3-propandithiolem) v přítomnosti katalyzátoru, jako bor-trifluoridetherátu, v prostředí inertního rozpouštědla, výhodně halogenovaného nebo aromatického uhlovodíku, například methylenchloridu, chloroformu, benzenu nebo toluenu.

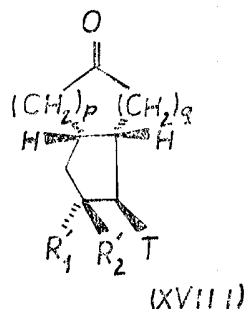
Odpovídající ketaly nebo thioketaly lze připravovat z výchozích ketalů způsoby popsány výše pro přípravu acetalů a thioacetalů.

Příprava laktonů a solí ze sloučenin obecného vzorce I a rovněž příprava volných sloučenin obecného vzorce I z jejich solí se provádí obvyklými postupy.

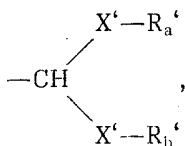
Rovněž rozdělení směsi isomerů obecného vzorce I na jednotlivé isomery se provádí obvyklými pracovními postupy, například frakční krystalisací nebo chromatografií.

Sloučeniny obecného vzorce IV lze vyrábět tím způsobem, že se

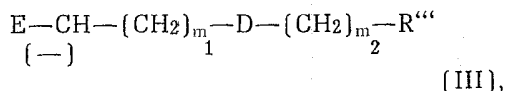
a^v) sloučenina obecného vzorce XVIII,



ve kterém p, q, R₁' a R₂' mají shora uvedený význam a T značí chráněnou aldehydicou funkci obecného vzorce

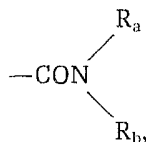


ve kterém X', R_a', R_b' mají shora uvedený význam, uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce III

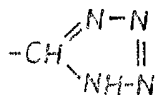


ve kterém

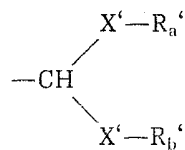
D, m₁ a m₂ mají shora uvedený význam, E značí skupinu vzorce (C₆H₅)₃P— nebo (R_eO)₂P—(O)—, v němž každý jednotlivý substituent R_e značí nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a R''' se volí ze skupiny zahrnující a'') karboxyskupinu, buď volnou, nebo esterifikovanou skupinu vzorce —COOR₉, kde R₉ značí C₁₋₁₂alkyl nebo C₂₋₁₂alkenyl, nebo karboxyskupinu ve formě příslušné soli, b'') skupinu obecného vzorce —C(OR')₃, ve kterém R' má shora uvedený význam, c'') skupinu obecného vzorce —CH₂—R^{IV}, ve kterém R^{IV} značí acyloxyskupinu s 2 až 7 atomy uhlíku nebo chránicí skupinu vázanou na —CH₂— etherickou vazbou, d'') skupinu obecného vzorce



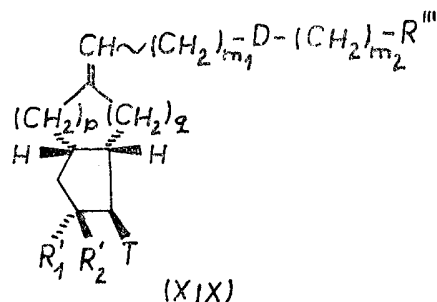
ve kterém R_a, R_b mají shora uvedený význam, e'') kyanovou skupinu, f'') zbytek vzorce



a g'') zbytek obecného vzorce

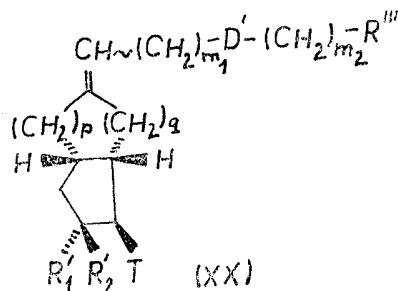


ve kterém X', R_a' a R_b' mají shora uvedený význam, a získá se sloučenina obecného vzorce XIX,



ve kterém R''', m₂, D, m₁, p, q, R₁', R₂' a T mají shora uvedený význam,

b^v) získaná sloučenina obecného vzorce XIX se popřípadě převede na sloučeninu obecného vzorce XX,



ve kterém R''', m₂, D', m₁, p, q, R₁', R₂' a T mají shora uvedený význam, a posléze se

c^v) odstraní chránicí skupiny aldehydicke funkce přítomné v T.

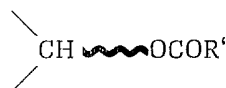
Reakce sloučeniny obecného vzorce XVIII se sloučeninou obecného vzorce III se provádí za použití přebytku, alespoň 1,1 mol-ekvivalentu, sloučeniny vzorce III na jeden mol sloučeniny vzorce XVIII. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle, například v lineárním nebo cyklickém etheru, jako v diethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo dimethoxyethanu, v alifatickém nebo aromatickém uhlovodíku, jako v n-hexanu, n-heptanu, benzenu nebo toluenu, nebo v halogenovaném uhlovodíku, jako v dichlormethanu nebo tetrachlormethanu, a rovněž ve směsích uvedených rozpouštědel.

V případě, že ve sloučeninách obecného vzorce III zbytek E značí skupinu (C₆H₅)₃P—,

lze při alkylaci používat jako zvláště vhodných rozpouštědel dimethylsulfoxidu, hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné a dalších aprotických rozpouštědel. Dimethylsulfoxid poskytne reakcí s hydridem alkalického kovu dimethylsulfinylkarbaniont, který poté může z příslušných fosforanů a fosfonátů vytvořit karbanionty obecných vzorců III; toto rozpouštědlo je proto obzvláště výhodné, neboť karbanionty vzorce III lze připravovat *in situ*.

Shora popsané reakce se dají provádět při reakční teplotě v rozmezí od teploty mrazu až po teplotu varu vody, ale zvláště výhodně při teplotě místnosti. Získá se směs dvou isomerních olefinů lišících se konfigurací (cis nebo trans) na nově vzniklé exocyklické dvojné vazbě. Jednotlivé geometrické isomery obecného vzorce XIX se dají oddělit frakční krystalizací nebo chromatografií, jak bylo popsáno výše.

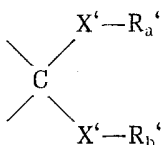
Sloučeninu obecného vzorce XIX lze například převést na sloučeninu obecného vzorce XX způsobem popsaným výše pro analogické reakce týkající se sloučenin obecného vzorce I. Tak například lze sloučeninu obecného vzorce XX, ve kterém D' značí skupinu



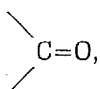
(R' má shora uvedený význam), připravit ze sloučeniny obecného vzorce XIX, ve kterém D značí skupinu



obvyklými způsoby používanými pro esterifikaci alkoholů. Rovněž sloučeninu obecného vzorce XX, ve kterém D' značí skupinu



(X', R_a' a R_b' mají shora uvedený význam), lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce XIX, ve kterém D značí skupinu



obvyklými ketalisačními a thioketalisačními postupy.

Chránicí skupiny aldehydicke funkce ve sloučeninách obecného vzorce XX lze odstraňovat shora popsanými způsoby, výhodně kyselou hydrolyzou v případě, že aldehyd je chráněn ve formě acetalu, nebo působením chloridu rtuťnatého v případě, že je chráněn ve formě thioacetalu. Je-li třeba

chránicí skupinu aldehydicke funkce odstranit selektivně v přítomnosti dalších chráněných karbonylových funkcí v molekule, je třeba, aby tyto posléze uvedené funkce byly chráněny jako acetaly nebo ketaly v případě, že aldehyd je chráněn ve formě thioacetalu, nebo naopak, aby byly chráněny jako thioacetaly nebo thioketaly, je-li aldehyd chráněn ve formě acetalu.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují stejnou farmakologickou účinnost jako přirozený prostacyklin PGI₂, avšak ve srovnání s PGI₂ jsou sloučeniny podle vynálezu pH-vhodnější pro svou větší stabilitu při pH v rozmezí od 0 do 11, zvláště při fyziologickém pH; to způsobuje, že látky obecného vzorce I mají déle trvající a konstantnější biologickou účinnost. Příčinou této větší stability je, že chemická struktura sloučenin obecného vzorce I je odlišná od struktury přirozeného prostacyklinu. Vzhledem k tomu, že v systému 2-oxa-bicyklo[3,3,0]oktanu přirozeného prostacyklinu je jako heteroatom vestavěn atom kyslíku, je prostacyklin exocyklickým enoletherem, a proto je mimořádně citlivý vůči kyselinám. Produkt reakce prostacyklinu s kyselinami, 6-keto-PFG_{1α}, nevykazuje téměř žádnou z aktivit charakteristických pro přirozený prostacyklin. Naproti tomu sloučeniny obecného vzorce I neobsahují kyslík v bicyklickém systému a nejsou tedy enolethery. Vzhledem k tomu, že nejsou tak vysoce labilní jako přirozené deriváty, lze je podávat orálně.

Kromě toho ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém je přítomna trojná vazba v poloze 13,14 postranního ω-řetězce nebo ve kterém je přítomna vhodná bránicí skupina, jako alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo elektron-receptorová skupina, například atom fluoru, v blízkosti hydroxylové skupiny v poloze 15 (R₃ nebo R₄ značí hydroxylovou skupinu), jsou odolnější vůči metabolickému odbourávání způsobovanému enzymy (například 15-PG dehydrogenázou) než přirozený prostacyklin.

Farmakologické účinnosti přirozeného prostacyklinu jsou známy. Tak například inhalačně podávaný prostacyklin zabraňuje u astmatických pacientů vzniku nespecificky vyvolaných (například působením vodní mlhy nebo námahy) stahů průdušek [viz S. Bianco a spolupracovníci, J. Res. Medical Science 6, 256 (1978)]. Při infusním podání u lidí vykazuje prostacyklin hypotenzivní a vasodilatační účinnost a má rovněž antiagregační a disagregační účinky vůči krevním destičkám [viz Szekely a spolupracovníci, Pharm. Res. Comm. 10, 545 (1978)]. Prostacyklin má rovněž stimulační účinky na dělohu u opic a žen; prostacyklin vykazuje dále u pokusných zvířat luteolytickou účinnost a má schopnost chránit žaludeční sliznici před tvorbou vředů, vyvolávanou u pokusných zvířat, například krys, nesteroid-

ními protizánětlivými látkami, například kyselínou acetylsalicylovou (ASA) nebo indometacinem.

U přirozeného prostacyklinu jsou uvedené účinnosti spojeny s význačnou chemickou nestálostí substance, která způsobuje, že látka není vhodná pro farmaceutické použití. Jak již bylo výše řečeno, sloučeniny obecného vzorce I mají farmakologické ú-

činky podobné účinkům přirozeného prostacyklinu, avšak jsou prosté nežádoucí chemické nestálosti PGI₂.

V následující tabulce je uvedena jednak in vitro inhibiční účinnost na agregaci destiček vyvolanou dávkou 10 μ M ADP v plasmě bohaté na destičky a jednak hypotenzivní účinnost u anestezovaných krys dvou látek podle vynálezu a PGI₂:

Látka	antiagregační účinek in vitro IC ₅₀ ng/ml	hypotenzivní účinnost relativní účinnost
(1)	1	100
(2)	25	1,15
(3)	20	0,25

(1) PGI₂,

(2) kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová,

(3) kyselina 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienová,

IC₅₀ = koncentrace inhibující z 50 % agregaci destiček.

Protivředová účinnost kyseliny dl-5,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-7-nor-methylenprostacykla-5,13-dienové je ve srovnání s účinností PGI₂, po podání v dávkách vyvolávajících stejný antiagregační účinek, asi 10krát vyšší.

Rovněž luteolytická účinnost in vitro u křečků je ve srovnání s PGI₂, po podání v dávkách vyvolávajících stejný antiagregační účinek, asi 5krát vyšší u kyseliny dl-5,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b-dimethylen-17-cyklohexyl-18,19,20-trinor-prostacykla-5,13-dienové a 8krát vyšší u kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-16-fenoxy-17-,18,19,20-tetranor-prostacykla-5,13-dienové.

Co se týká prostacyklinové a prostaglandinové účinnosti, lze sloučenin obecného vzorce I používat v humánním a veterinárním lékařství všude tam, kde jsou terapeuticky indikovány přirozené prostaglandiny a prostacyklin.

Tak například lze sloučenin obecného vzorce I používat, vzhledem k jejich význačnému bronchodilatačnímu účinku, k léčení astmatu. Při této aplikaci lze sloučeniny podle vynálezu podávat různými způsoby: orálně ve formě tablet, tobolek a pilulek nebo ve formě roztoků, jako kapek nebo sirupů, rektálně ve formě čípků, intravenosně, intramuskulárně nebo subkutánně, inhalačně ve formě aerosolů nebo roztoků pomocí inhalátorů, nebo vdechováním ve formě prášků. Vhodná dávka při této indikaci je asi 0,01 až 4 mg na kg, podávaná 1 až 4krát denně; přesná výše dávky závisí na věku, hmotnosti a stavu nemocného a rovněž na způsobu podávání.

Při antiastmatických aplikacích lze slou-

čeniny obecného vzorce I kombinovat s jinými antiastmatiky, například se sympatomimetiky, jako s isoproterenolem, efedrinem a podobnými, s xanthinovými deriváty, jako s theofylinem a aminofylinem, a s kortikosteroidy, jako s prednisolonom a ACTH.

Sloučeniny obecného vzorce I mají dále oxytocickou účinnost a lze jich proto používat místo oxytocinu k vyvolávání porodních stahů nebo k vypuzení mrtvého plodu, a to jak v humánním, tak ve veterinárním porodnictví. Pro uvedenou aplikaci se sloučeniny podle vynálezu podávají intravenosně v dávce asi 0,01 μ g/kg/min až do skončení porodu, anebo orálně.

Sloučeniny obecného vzorce I mají rovněž luteolytickou účinnost a lze jich proto používat k řízení plodnosti; jejich výhodou je, že mnohem méně stimulují hladké svalstvo a nemají vedlejší účinky přirozených prostaglandinů, jako jsou zvracení a průjem.

Sloučeniny obecného vzorce I mají dále protivředovou účinnost a lze jich používat ke snižování a řízení sekrece žaludečních šťáv u savců. Tímto způsobem snižují nebo eliminují tvorbu gastrointestinálních vředů a urychlují vyléčení vředů v gastrointestinálním traktu již přítomných. V těchto případech lze sloučeniny podle vynálezu aplikovat intravenosní infusí nebo ve formě intravenosních, subkutánních nebo intramuskulárních injekcí. Pro intravenosní infusi se používá dávek v rozmezí od 0,1 μ g do 500 μ g/kg/min. Celková denní dávka jak při injekční aplikaci, tak při infusi činí řádově 0,1 až 20 mg/kg, v závislosti na věku, hmotnosti a stavu nemocného nebo zvířete, a na způsobu podávání.

Stejně jako u přirozených prostacyklinů je však i u sloučenin obecného vzorce I jejich nejvýznamnější vlastností jejich antiagregační účinnost vůči krevním destičkám, tj. schopnost inhibovat shlukování krevních destiček, snižovat jejich vzájemnou přilnavost, zabránit tvorbě krevních sraženin a rozpouštět právě vzniklé krevní sraženiny. Tato antiagregační účinnost vůči krevním destičkám je rovněž spojena s relaxací

koronárních artérií. Z uvedených důvodů jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné k prevenci a léčení infarktů myokardu a obecně k léčení a prevenci trombózy a k léčení dalších cévních onemocnění, jako aterosklerózy, arteriosklerózy a hlavně dihyperlipidemie.

Při těchto aplikacích sloučenin podle vynálezu lze používat normálních způsobů podávání, například intravenózního, subkutánního, intramuskulárního a dalších. V náhlých situacích se dává přednost intravenózní aplikaci, v dávkách v rozmezí od 0,005 do 20 mg/l.g/den, opět v závislosti na věku, hmotnosti a stavu pacienta a na způsobu podávání.

Jak bylo uvedeno výše, lze sloučeniny obecného vzorce I používat v humánní a veterinární terapii při různém způsobu podávání. Lze je aplikovat orálně ve formě tablet, tobolek, kapek nebo sirupů, rektálně ve formě čípků, parenterálně ve formě roztoků nebo suspensí podávaných podkožně nebo nitrosvalově, injekčně, s výhodou u náhlých případů, inhalačně ve formě aerosolů nebo pomocí inhalátorů ve formě roztoků, ve formě sterilních implantátů s protražovaným účinkem, nebo endovaginálně, například ve formě vaginálních čípků.

Farmaceutické a veterinární přípravky obsahující sloučeniny obecného vzorce I lze připravovat za použití běžných nosičů a/nebo ředidel. Například pro intravenózní injekce nebo infuze se s výhodou připravují sterilní isotonizované vodné roztoky. Pro podkožní nebo nitrosvalové injekce se používá sterilních vodných roztoků nebo suspensí ve vodném nebo nevodném prostředí. Pro sterilní implantáty se používá sterilních výlisků nebo tobolek ze silikonového kaučuku, obsahujících nebo impregnovaných účinnou látkou.

Jako vhodných nosičů a ředidel pro přípravu uvedených farmaceutických přípravků lze používat vody, želatiny, laktózy, glukózy, sacharózy, manitolu, sorbitolu, celulózy, talku, kyseliny stearové, stearanu vápenatého a hořečnatého, glykolů, škrobu, arabské gumy, tragantu, kyseliny alginové, alginátů, lecithinu, polysorbátů, rostlinných olejů a podobných.

Inhalačně lze sloučeniny podle vynálezu podávat pomocí inhalátorů, za použití vodných suspensí nebo roztoků sloučenin obecného vzorce I, výhodně ve formě jejich solí, například sodné soli. Nebo lze sloučeniny obecného vzorce I suspendovat nebo rozpustit v jednom z běžných zkapalněných hnacích plynů, jako dichlordifluormethanu nebo dichlortetrafluorethanu, a plnit jimi vhodné tlakové nádoby, jako aerosolové bombičky. Není-li účinná látka ve zkapalněném hnacím plynu rozpustná, musí se za účelem přípravy uvedeného typu farmaceutického přípravku přidat spolu rozpouštědlo, například ethanol, dipropylenglykol a/nebo povrchově aktivní látka.

V následujících příkladech provedení se používá těchto zkratk: THP = tetrahydropyran, DMtB = dimethyl-terc.butyl, DIOX = 1,4-diox-2-enyl, THF = tetrahydrofuran, DMSO = dimethylsulfoxid, DIBA = diisobutylaluminiumhydrid a DMF = dimethylformamid.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu žádným způsobem neomezuje.

Příklad 1

K roztoku 11,6 g ($8,4 \times 10^{-2}$ mol) bicyklo[3,3,0]oktan-3,7-dionu ve směsi 100 ml methylenchloridu se 100 ml ethanolu se za míchání přidá 1,1 g (0,029 mol) borohydridu sodného. Směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti, pak se přebytek redukčního činidla rozloží pomalým přidáním 20 ml acetonu a roztok se zneutralisuje 1,4 ml kyseliny octové. Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku, odparek se vyjme do směsi vody s methylenchloridem, organický podíl se oddělí a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Odparek poskytne po sloupcové chromatografii na silikagelu, za použití směsi hexanu s ethyletherem v poměru 70:30 jako elučního činidla, 9,1 g 7 ξ -hydroxybicyklo[3,3,0]oktan-3-onu; IC (film) 3400, 1740 cm^{-1} .

K roztoku posléze uvedeného sloučeniny (0,065 mol) ve 27 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 12,8 g dimethyl-terc.butylsilylchloridu a 8,85 g imidazolu a směs se zahřívá 5 hodin na 60 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí dvěma objemy vody a produkt se vyjme do ethyletheru (3 $\times$ 40 ml a 2 $\times$ 20 ml). Spojené etherické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a pak vodou do neutrální reakce a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se 15,8 g (výtěžek 95 %) surového produktu. Po chromatografickém rozdělení na silikagelu se získá 2,85 g dimethyl-terc.butylsilyletheru 7-exo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu (t. t. 40 — 42 °C) a 11,8 g 7-dimethyl-terc.butylsilyletheru 7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu, t. t. 51 až 52 °C.

K roztoku posléze uvedeného sloučeniny (11,8 g, $4,63 \times 10^{-2}$ mol) ve 295 ml methylkarbonátu (Me_2CO_3) se za míchání, za vyloučení vody a v inertoní atmosféře, přidá opatrně 6,95 g 80% hydridu sodného. Po skončení vývoje vodíku se reakční směs zahřívá 40 minut na 75 až 80 °C. Po ochlazení se roztok zředí dvěma objemy ethyletheru, opatrně se přikape 13 g ledové kyseliny octové a pak se přidá vodný roztok pufru o pH 5,2 až 5,5. Organická vrstva se oddělí, vodný podíl se vytřepe ethyletherem, spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 12,82 g surového d,l-7-endo-

-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-on-2-methoxykarbonyl-7-dimethyl-terc.butylsilyl-etheru (85 % z teoretických 14,49 g výtěžku), který po přečištění sloupcovou chromatografií na silikagelu (45 g/g, za použití směsi hexanu s ethyletherem v poměru 97:3 jako elučního činidla) poskytne 10,81 g čistého produktu; $\lambda_{\max} = 254 \text{ nm}$, $\epsilon = 7000$.

Za použití exo-isomeru jako výchozí látky se stejným postupem získá 7-dimethyl-terc.butylsilyl-ether d,l-7-exo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-on-2-methoxykarbonyl-esteru; $\lambda_{\max} = 254 \text{ nm}$, $\epsilon = 6500$.

Příklad 2

K roztoku 7,5 g d,l-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-on-2-methoxykarbonyl-7-dimethyl-terc.butylsilyl-etheru (DMtB-silyl-etheru) v 75 ml dichlormethanu a 75 ml ethanolu se za chlazení na -20°C a za míchání přidá 0,9 g borohydridu sodného. Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a pak se přebytek redukčního činidla rozloží přidáním 12 ml acetonu. Směs se ochladí na 0°C , přidá se 20 ml 20% dihydrogenfosforečnanu draselného, rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku a vodný roztok se několikrát extrahuje ethyletherem. Organické extrakty se spojí, promyjí 5 ml vody a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek poskytne po překrystalování z n-hexanu 4,8 g d,l-3,7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-oxo-methoxykarbonyl-7-DMtB-silyl-etheru, teploty tání 68 až 70°C . Matečné louhy se chromatografují na 25 g silikagelu, za použití směsi n-heptanu s ethyletherem v poměru 90:10 jako elučního činidla; získají se další 2 g produktu, který je dostatečně čistý a dá se ho použít pro další práci jako takového.

K roztoku 6 g d,l-3,7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-oxo-methoxykarbonyl-7-DMtB-silyl-etheru ve 100 ml směsi methanolu s vodou v poměru 80:20 se přidají 2 g hydroxidu draselného a směs se zahřívá 30 minut k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, zkoncentrovaný roztok se okyslí na pH 5,1 a produkt se vytřepe do ethylacetátu. Po oddestilování rozpouštědla ze spojených organických extraktů se získá 5,1 g 7-DMtB-silyl-etheru d,l-3,7-endo-dihydroxy-2-karboxy-bicyklo[3,3,0]oktanu.

K roztoku posléze uvedené kyseliny ve 150 ml acetonitrilu se přidá 2,81 g d-(+)-efedrinu a směs se nechá krystalizovat 4 hodiny při teplotě místnosti. Získá se 2,9 g soli, která po dvojnásobném překrystalizování z acetonitrilu poskytne 1,85 g d-(+)-efedrinové soli 7-DMtB-silyl-etheru (+)-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-karboxy-bicyklo[3,3,0]oktanu, $[\alpha]_D = +52^\circ$. Všechny matečné louhy se spojí, rozpouštědlo se odpaří k suchu, odparek se rozpustí ve vodě a k roztoku se přidá roztok 0,68 g hydroxidu sodného ve vodě; d-(+)-Efedrin se vytřepe do

benzenu, roztok sodné soli kyseliny ve vodě se okyslí na pH 5 a produkt se vyjme do ethylacetátu. Ze spojených organických extraktů se oddestiluje rozpouštědlo, k odparce rozpouštěnému v acetonitrilu se přidá l-efedrin a získaná sůl se několikrát překrystalisuje; získá se 2,3 g l-efedrinové soli (—)-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-karboxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-DMtB-silyl-etheru, $[\alpha]_D = -49^\circ$.

Příklad 3

K roztoku 6,28 g 7-DMtB-silyl-etheru d,l-3,7-endo-dihydroxy-2-exomethoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]oktanu ve 30 ml bezvodého methylenchloridu se přidá 2,19 g (2,3-dihydropyranu a 39 mg kyseliny p-toluen-sulfonové a směs se nechá stát 3 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se promyje 5% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného ($2 \times 5 \text{ ml}$), a z organického podílu se po oddestilování rozpouštědla získá 8 g 7-DMtB-silyl-etheru-3-THP-etheru d,l-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, který se vysuší rozpouštěním v bezvodém benzenu ($2 \times$ po 15 ml) a odpařením roztoku k suchu. Získaný produkt se rozpustí v bezvodém ethyletheru a k roztoku se za míchání během 15 minut přikape suspence 0,6 g hydridu lithnohlinitého ve 40 ml bezvodého ethyletheru. Reakční směs se míchá dalších 30 minut a pak se přebytek redukčního činidla rozloží opatrným přidáním 5 ml acetonu a poté ethyletheru nasyceného vodou. Směs se vysuší 10 g bezvodého síranu sodného, zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se 7,2 g 7-DMtB-silyl-etheru-3-THP-etheru d,l-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, $M^+ 370 \text{ m/e}$.

Stejným způsobem, ale za použití opticky aktivních výchozích látek, se připraví tyto sloučeniny:

7-DMtB-silyl-ether-3-THP-ether nat-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu a

7-DMtB-silyl-ether-3-THP-ether ent-3,7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu.

Použije-li se ve shora popsaném postupu 1,4-diox-2-enu místo 2,3-dihydropyranu, získají se odpovídající 3-(2'-DIOX)-ethery.

Příklad 4

K roztoku 3,8 g d,l-3,7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-methoxykarbonyl-7-DMtB-silyl-etheru ve 40 ml benzenu se přidá nejprve 3,66 g kyseliny benzoové a 7,9 g triphenylfosfinu, a pak, za míchání, roztok 5,30 g ethyl-azobiskarboxylátu v 15 ml benzenu. Reakční směs se míchá 40 minut a

pak se postupně promyje 2 N kyselinou sírovou (2 × 20 ml), roztokem uhličitany sodného (3 × 15 ml) a posléze vodou do neutrální reakce. Po oddestilování rozpouštědla se získá směs 7-DMtB-silyletheru 3-benzoátu d,l-3-exo-7-endo-dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, NMR: 3-endo [H 5,8 δm]; 2-endo [H 3,32 δd,d]; CO₂CH₃ [3H, 3,64 δ,j]; 7-endo [H, 4,4 δm], a 7-DMtB-silyletheru d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]okt-3-enu, M⁺ 296 m/e.

Surový reakční produkt se rozpustí v bezvodém methanolu a roztok se míchá 3 hodiny s 0,5 g bezvodého uhličitany draselného. Rozpouštědlo se odpaří k suchu, odparek se vyjme do směsi ethylacétátu s nasyceným vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu draselného, organický podíl se promyje do neutrální reakce a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, za použití nejprve hexanu a poté směsi hexanu s ethyletherem jako elučních činidel; získá se:

a) 1,01 g 7-DMtB-silyletheru d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]okt-3-enu, který se rozpustí v methanolu, k roztoku se přidá 0,3 g 5% paládia na uhličitany vápenatém a směs se hydrogenuje při teplotě místnosti za atmosférického tlaku; získá se 7-DMtB-silylether d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, M⁺ 298 m/e.

b) 2,01 g 7-DMtB-silyletheru d,l-3-oxo-7-endo-dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, (M⁺ 300 m/e), který se zmýdelní způsobem popsaným v příkladu 2, působením 5% roztoku uhličitany draselného ve směsi methanolu s vodou 80:20, a získaný 7-DMtB-silylether kyseliny d,l-3-exo-7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-karboxylové se rozdělí na jednotlivé optické antipody za pomoci (+)- a (–)-amfetaminu.

Získaný 7-DMtB-silylether (+)-3-exo-7-endo-dihydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-karboxylové kyseliny se převede působením etherického roztoku diazomethanu na příslušný methylester. Ester poskytne reakcí s 2,3-dihydropyranem a následující redukcí hydridem lithnohlinitým v prostředí etheru 3-THP-ether-7-DMtB-silylether (+)-3-exo-7-endo-dihydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, M⁺ 370 m/e.

Analogickým způsobem se připraví (–)-enantiomer a racemická směs.

Příklad 5

K roztoku 5 g 7-DMtB-silyletheru methylesteru kyseliny d,l-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-oxo-karboxylové ve 100 ml vodného methanolu se přidají 2 g hydroxidu draselného a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Methanol se od-

destiluje za sníženého tlaku, ze zbylého vodného roztoku draselné soli kyseliny se rozpouštědlem vyextrahuje neutrální nečistoty, roztok se okyslí a produkt se vyjme do ethyletheru. Etherické extrakty se spojí a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 4,5 g d,l-kyseliny, která se rozdělí na optické antipody pomocí (+)- a (–)-efedrinu.

1,32 g získaného DMtB-silyletheru (–)-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-2-exo-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a přidá se 10 ml 1 M roztoku boranu v THF. Reakční směs se nechá stát 4 hodiny při teplotě místnosti, pak se přebytek činidla rozloží opatrným přidáním 20 ml 1,5 N hydroxidu sodného a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbylý vodný roztok se extrahuje ethyletherem, organické extrakty se spojí, promyjí do neutrální reakce a rozpouštědlo se odpaří k suchu; získá se 1,02 g 7-DMtB-silyletheru (–)-7-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, M⁺ 270 m/e.

Příslušný (+)-isomer a racemická směs se připraví analogickým způsobem.

Příklad 6

K roztoku 2,7 g 7-DMtB-silyletheru d,l-7-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu ve 20 ml methylenchloridu se přidá 0,95 g 2,3-dihydropyranu a 20 mg kyseliny p-toluensulfonové a směs se nechá stát 3 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se promyje 7% vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a pak vodou a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Surový 7-DMtB-silylether d,l-endo-hydroxy-2-exo-tetrahydropyranyloxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu (M⁺ 354 m/e) se rozpustí v 15 ml THF, k roztoku se přidá 4,5 g tetrabutylamoniumfluoridu a směs se míchá 10 hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi benzenu s ethyletherem jako elučního činidla; získá se 2,1 g d,l-endo-hydroxy-2-exo-THP-oxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktanu, IČ (film) 3400, 1280 cm⁻¹, M⁺ 240 m/e.

K roztoku posléze uvedeného produktu ve 25 ml acetonu se za chlazení na –20 až –8 °C, za míchání, přidá během 15 minut 4,2 ml 8% Jonesova činidla (roztok kyslíčníku chromového ve vodné kyselině sírové) až do trvalého slabě růžového zabarvení. Směs se míchá dalších 14 až 20 minut, pak se přidá 1,5 ml isopropylalkoholu a získaný zeleně zbarvený roztok se zředí 6 objemy benzenu. Organický podíl se promyje 20% roztokem síranu amonného do neutrální reakce, vodné podíly se spojí a znovu vyextrahuje benzenem. Spojené benzenové extrakty se vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se 1,82 g d,l-2-exo-THP-oxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, IČ (film) 1740, 1228 cm⁻¹, M⁺ 238 m/e.

Příslušné nat- a enant-isomery se připraví analogickým způsobem.

Příklad 7

K roztoku 6,76 g 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromidu ve 40 ml DMSO se za míchání a zevního chlazení, při teplotě 20 až 22 °C, přikape roztok 6,57 g terciárního butylátu draselného v 65 ml DMSO. Reakční směs se zředí stejným objemem vody, roztok se okyslí na pH 5 a vyextrahuje ethyletherem. Vodné podíly se nechají stranou a spojené organické extrakty se několikrát vytřepou 0,5 N hydroxidem sodným. Alkalické vodné extrakty se spojí, okyslí na pH 5 a produkt se vyjme do směsi ethyletheru s pentanem 1:1. Spojené organické extrakty se zahustí na malý objem, ke zkoncentrovanému roztoku se přidá etherický roztok diazomethanu až do trvalého žlutého zabarvení a pak se těkavé podíly oddestilují. Odparek se rozpustí v 50 ml acetonu, k roztoku se přidá 20 ml 2 N vodného roztoku kyseliny šťavelové a směs se zahřívá 8 hodin na 40 až 45 °C. Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku, zbylá vodná fáze se vyextrahuje ethylacetátem a ze spojených organických extraktů se oddestiluje rozpouštědlo. Získaný odparek se čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethyletheru jako elučního činidla; získá se směs methylesterů kyseliny d,l-5-cis,trans-(2'-exo-hydroxymethyl-bicyklo[3,3,0]okt-7'-enyl)-pentenové (1,75 g). Uvedená směs se rozdělí na jednotlivé isomery vysokotlakou kapalinovou chromatografií; získá se 5-trans-d,l- a 5-cis-d,l-isomer. Posléze uvedeným isomerelem je methylester kyseliny 5-cis- ω (20-12)-oktanor-12 β -hydroxymethyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové, NMR: 5H (1H, 5,15 δ m) CO₂CH₃ (3H, 3,67 δ S), M⁺ 252 m/e.

Shora popsáním postupem, ale za použití jednoho z následujících Wittigových činidel, 3-karboxypropyl-trifenylfosfoniumbromidu, 5-karboxypentyl-trifenylfosfoniumbromidu nebo 4-karboxy-2-oxabutyl-trifenylfosfoniumbromidu, místo uvedeného 4-karboxybutyl-trifenylfosfoniumbromidu, se připraví methylestery těchto kyselin:

kyseliny d,l-5-cis- ω (20-12)-oktanor-2-nor-12 β -hydroxymethyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové, M⁺ 238 m/e,

kyseliny d,l-5-cis- ω (20-12)-oktanor-2a-homo-12 β -hydroxymethyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové, M⁺ 266 m/e,

kyseliny d,l-5-cis- ω (20-12)oktanor-3-oxa-12 β -hydroxymethyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové, M⁺ 254 m/e

a rovněž jejich 5-trans-isomery a jednotlivé nat- a enantipody.

Příklad 8

K roztoku 7,16 g methylesteru kyseliny 5-cis- ω (20-12-oktanor-12 β -hydroxymethyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové v 90 ml směsi benzenu s dimethylsulfoxidem v poměru 75 : 25 se přidá 8,9 g dicyklohexylkarbodiimidu a pak 14,2 ml roztoku pyridiniumtrifluoracetátu (připraveného přidáním 25 ml směsi benzenu s DMSO 75 : 25 ke směsi 1 ml kyseliny trifluoroctové se 2 ml pyridinu). Směs se míchá čtyři hodiny, pak se zředí 100 ml benzenu, k roztoku se přikape roztok 3 g kyseliny šťavelové ve vodě, vyloučená dicyklohexylmočovina se oddělí, organická vrstva se oddělí, promyje vodou (3 $\times$ 6 ml) a zahustí na malý objem. Získaný benzenový roztok 12 β -formylderivátu se najednou přidá k roztoku sodné soli (2-oxo-heptyl)dimethylfosfonátu. Posléze uvedená sloučenina se připraví tak, že se roztok 7,58 g (2-oxo-heptyl)dimethylfosfonátu ve 40 ml bezvodého benzenu přikape za míchání, v inertní atmosféře, k roztoku 1,02 g hydridu sodného (80% disperze v minerálním oleji), a směs se míchá tak dlouho, až se přestane vyvíjet vodík. Po přidání formylderivátu k takto připravené sodné soli fosfonátu se směs míchá ještě 20 minut. Pak se reakční směs zneutralizuje nasyceným vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného, organický podíl se oddělí, zahustí na malý objem a chromatografuje na silikagelu, za použití směsi cyklohexanu s ethyletherem jako elučního činidla; získá se 6,4 g methylesteru kyseliny 5-cis-13-trans-9a-deoxy-9a-methylen-15-oxo-prostacykla-5,13-dienové.

Použije-li se při uvedeném postupu jako výchozích látek analogických 12 β -hydroxymethylderivátů, připravených způsobem popsaným v příkladu 7, získají se methylestery těchto kyselin:

kyseliny 5-cis-13-trans-9a-deoxy-9a-methylen-15-oxo-2-nor-prostacykla-5,13-dienové, M⁺ 332 m/e,

kyseliny 5-cis-13-trans-9a-deoxy-9a-methylen-15-oxo-2a-homo-prostacykla-5,13-dienové, M⁺ 360 m/e,

kyseliny 5-cis-13-trans-9a-deoxy-9a-methylen-15-oxo-3-oxa-prostacykla-5,13-dienové, M⁺ 348 m/e

a rovněž jejich 5-trans geometrických isomerů, v nat-, enant- a d,l-formách.

Příklad 9

K roztoku 1,35 g 7-DMtB-silyletheru 2-exo-hydroxymethyl-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktanu v 5 ml pyridinu se za míchání a za chlazení na 5 až 8 °C přikape 0,82 g benzoylchloridu. Směs se míchá 8

hodin při teplotě místnosti, pak se přidá 2 N kyselina sírová a roztok se vyextrahuje ethyletherem. Po oddestilování rozpouštědla se získá 7-DMtB-silylether 2-exo-benzoyloxymethyl-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktanu, ze kterého se odstraní silyletherová chránicí skupina tak, že se jeho roztok ve 20 ml acetonu zahřívá k varu pod zpětným chladičem s 8 ml 2 N kyseliny šťavelové. Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku, ze zbylého vodného roztoku se produkt vyjme do etheru a po odpaření rozpouštědla se čistí chromatografií na silikagelu; získá se 1,11 g 2-exobenzoyloxymethyl-7-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktanu, IČ (film) 3420 cm^{-1} .

Roztok posléze uvedené sloučeniny v pyridinu se přidá k roztoku 1 g kysličníku chromového v 10 ml pyridinu a směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Roztok se zředí 20 ml benzenem, pevný podíl se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Odparek se vyjme do směsi 2 N kyseliny sírové s benzenem, organická vrstva se promyje 2 N kyselinou sírovou a vodou do neutrální reakce a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se 0,98 g 2-exo-benzoyloxymethyl-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu, IČ (film) 1745, 1705 cm^{-1} , M^+ 258 m/e.

Roztok posléze uvedené látky v 5 ml bezvodého THF se přidá k roztoku sodné soli [2-oxo-5-trimethoxypentyl]dimethylfosfonátu, připravenému přikapáním suspenze 0,23 g 80% hydridu sodného v THF k roztoku 2,12 g (2-oxo-5-trimethoxypentyl)dimethylfosfonátu v 6 ml bezvodého THF. Směs se míchá 10 hodin, pak se zneutralizuje 15% roztokem dihydrogenfosforečnanu draselného, THF se oddestiluje za sníženého tlaku a z vodného roztoku se produkt vyjme do ethyletheru. Spojené etherické extrakty se zahustí a roztok se chromatografuje na silikagelu, za použití směsi hexanu s ethyletherem jako elučního činidla. Získá se 1,1 g 2'-benzoyloxymethyl-bicyklo[3,3,0]okt-7-enyl-1,1,1-trimethoxypent-5-en-4-onu, neboli orthomethylesteru kyseliny 12 β -benzoyloxymethyl- ω (20 $\rightarrow$ 12)-oktanor-4-oxo-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové (M^+ 416 m/e), ve formě směsi 5-cis- a 5-trans-olefinů, která se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií.

Získané orthoestery se převedou působením vodného methanolu v přítomnosti kyseliny sírové na odpovídající methylestery. Reakcí 0,3 g methylesteru s 0,25 ml 1,3-ethandithiolu v prostředí methylenchloridu a v přítomnosti katalytického množství bor-trifluoridetherátu po dobu 15 minut při 0 °C se získá methylester kyseliny 12 β -benzoyloxymethyl- ω (20 $\rightarrow$ 12)-oktanor-4,4-ethylen-dithio-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové, M^+ 446 m/e.

Příklad 10

Roztok 0,8 g methylesteru kyseliny 12 β -

-benzoyloxymethyl- ω (20 $\rightarrow$ 12)-oktanor-4-oxo-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové v 10 ml methanolu se selektivně debenzoyluje působením 0,15 g bezvodého uhlíčitanu draselného za míchání. Rozpouštědlo se oddestiluje, odparek se vyjme do směsi 15% vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného s methylenchloridem a organický podíl se odpaří k suchu. Získaný methylester kyseliny 12 β -hydroxymethyl- ω (20 $\rightarrow$ 12)-oktanor-4-oxo-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové (M^+ 266 m/e) se rozpustí ve směsi 10 ml methylenchloridu s 10 ml ethanolu, k roztoku ochlazenému na -20 °C se přidá 90 mg borohydridu sodného a směs se míchá dvě hodiny. Přebytek redukčního činidla se rozloží přidáním 15% vodné kyseliny octové, rozpouštědla se odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu, za použití ethyletheru jako elučního činidla. Získá se 0,21 g methylesteru kyseliny 12 β -hydroxymethyl- ω (20 $\rightarrow$ 12)-oktanor-4S-hydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové (M^+ 268 m/e) a 0,13 g příslušného 4R-hydroxyisomeru, M^+ 268 m/e.

Jednotlivé isomery se pak zmýdelní působením 19% roztoku uhlíčitanu draselného ve 20% vodném methanolu; po okyselení a vyjmutí produktu do ethylacetátu se získá 0,18 g 1,4- γ -laktону kyseliny 12 β -hydroxymethyl- ω (20 $\rightarrow$ 12)-oktanor-4S-hydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové (M^+ 236 m/e) a 0,11 g příslušného 4R-isomeru (M^+ 236 m/e). Oxidací uvedených laktónů způsobem popsaným v příkladu 8 se získají příslušné 12 β -formylderiváty.

Příklad 11

0,28 g methylesteru kyseliny 4,4-ethylen-dithio-12 β -benzoyloxymethyl- ω (20 $\rightarrow$ 12)-oktanor-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové se selektivně debenzoyluje methanolýzou v prostředí bezvodého methanolu v přítomnosti uhlíčitanu draselného a získá se odpovídající 12 β -hydroxymethylderivát. Uvedená látka se oxiduje na aldehyd způsobem popsaným v příkladu 8; získá se příslušný 12 β -formylderivát.

Roztok 0,12 g posléze uvedené sloučeniny v benzenem se nechá reagovat způsobem popsaným v příkladu 8 s fosfonátem připraveným z 0,177 g [2-oxo-3,3-dimethylheptyl]dimethylfosfonátu a 20 mg 80% hydridu sodného; získá se methylester 5,13t-16,16-dimethyl-4,4-dithioethylendioxy-15-oxo-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové kyseliny, λ_{max} 228 nm, ϵ = 9200, M^+ 464 m/e.

Analogickým způsobem, ale za použití (4-cyklohexyl-2-oxobutyl)dimethylfosfonátu jako fosfonátu a 4S-laktónu, připraveného postupem popsaným v příkladu 10, jako aldehydické komponenty, se získá 1,4- γ -laktón kyseliny 5,13t-4S-hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a-methylen-17-cyklohexyl-18,19,20-

-trior-prostacykla-5,13-dienové (M^+ 370 m/e). Podobně se za použití (3-fenoxy-2-oxo-propyl)dimethylfosfonátu připraví 1,4- γ -laktón kyseliny 5,13t-4S-hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a-methylen-17,18,19,29-tetranor-16-fenoxyprostacykla-5,13-dienové, M^+ 366 m/e.

Příklad 12

Za použití (2-oxo-3S-methylheptyl)dimethylfosfonátu nebo (2-oxo-3S-fluorheptyl)-dimethylfosfonátu jakožto fosfonátů a 1,4- γ -laktónu kyseliny 12 β -formyl- ω (20 $\rightarrow$ 12)-oktanor-4R-hydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykl-5-enové jakožto aldehydu se způsobem popsaným v příkladech 8 a 11 získají:

1,4- γ -laktón kyseliny 5,13t-4R-hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a-methylen-16S-methylprostacykla-5,13-dienové (M^+ 344 m/e), a

1,4- γ -laktón kyseliny 5,13t-4R-hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a-methylen-16S-fluorprostacykla-5,13-dienové, M^+ 348 m/e.

Příklad 13

K roztoku methylesteru kyseliny 5c,13t-15-oxo-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové (0,7 g) ve směsi 7 ml methylenchloridu se 7 ml ethanolu za chlazení na -20°C přidá 38 mg borohydridu sodného. Reakční směs se míchá 20 minut a pak se přebytek redukčního činidla rozloží přidáním 2 ml acetonu a 2,5 ml 20% vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného. Roztok se zahustí za sníženého tlaku, vodný koncentrát se vyextrahuje methylenchloridem a ze spojených extraktů se oddestiluje rozpouštědlo. Odparek poskytne po chromatografickém přečištění na silikagelu, za použití ethyletheru jako elučního činidla, 0,32 gramu methylesteru kyseliny 5c,13t-15S-hydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové [$5Z$ $[\alpha]_D = +26^\circ$, $5E$ $[\alpha]_D = +86^\circ$ MeOH], M^+ 348 m/e, a 0,26 g příslušného 15R-isomeru, [$5Z$ $[\alpha]_D = +22^\circ$, $5E$ $[\alpha]_D = +54^\circ$ MeOH], M^+ 348 m/e.

Stejným postupem se redukcí 15-oxo-derivátů připravených způsobem popsaným v příkladech 8, 11 a 12 získají methylestery těchto kyselin:

kyseliny 5-cis,13-trans-9a-deoxy-9a-methylen-15S-hydroxy-2-nor-prostacykla-5,13-dienové, M^+ 334 m/e,

kyseliny 5-cis-13-trans-9a-deoxy-9a-methylen-15S-hydroxy-2a-homo-prostacykla-5,13-dienové, M^+ 362 m/e,

kyseliny 5-cis-13-trans-9a-deoxy-9a-methylen-15S-hydroxy-3-oxaprostacykla-5,13-dienové, M^+ 350 m/e,

kyseliny 5-cis-13-trans-9a-deoxy-9a-methylen-4,4-dithioethylendioxy-15S-hydroxyprostacykla-5,13-dienové, M^+ 438 m/e,

a 1,4-laktony těchto kyselin:

kyseliny 5c,13t-9a-deoxy-9a-methylen-4S,15S-dihydroxy-17-cyklohexyl-18,19,20- ω -trior-prostacykla-5,13-dienové, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ 354 m/e,

kyseliny 5c,13t-9a-deoxy-9a-methylen-4S,15S-dihydroxy-16-fenoxy-17,18,19,20- ω -tetranor-prostacykla-5,13-dienové, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ 350 m/e,

kyseliny 5c,13t-9a-deoxy-9a-methylen-4R,15S-dihydroxy-16S-methylprostacykla-5,13-dienové, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ 328 m/e,

kyseliny 5c,13t-9a-deoxy-9a-methylen-4R,15S-dihydroxy-16S-fluorprostacykla-5,13-dienové, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ 332 m/e

a rovněž jejich 5-trans geometrických isomerů v nat-, enant- a d,l-formách.

Příklad 14

K roztoku 0,35 g methylesteru kyseliny 5c,13t-15-oxo-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové v 10 ml směsi ethyletheru s toluenem v poměru 2 : 1 se za chlazení na -30°C a za míchání přidá 5 ml 5% roztoku methylmagnesiumjodidu v ethyletheru. Reakční směs se míchá 4 hodiny, pak se nechá ohřát na 0°C a přidá se 20% vodný roztok chloridu amonného. Organický podíl se oddělí, promyje vodou, roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,1 ml pyridinu a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku; získá se směs 15S- a 15R-alkoholu. Po rozdělení na silikagelu, za použití směsi ethyletheru s isopropyletherem v poměru 80 : 20, se získá 0,1 g methylesteru kyseliny 5c,13t-15S-hydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-15-methylprostacykla-5,13-dienové ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$ 344 m/e) a 0,1 g příslušného 15R-isomeru.

Příklad 15

Za použití stejné výchozí látky jako v příkladu 14, ale v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu, se reakcí s 8 ml 0,3 M roztoku chromatografickém rozdělení na silikagelu, chromatografickém rozdělení na silikagelu, methylester kyseliny 5c,13t-15-ethinyl-15S-hydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové, [α] $_D = +26^\circ$ MeOH, a jeho příslušný 15R-isomer.

Analogicky se za použití 0,3 M roztoku vinylmagnesiumbromidu získá methylester kyseliny 5c,13t-15-vinyl-15S-hydroxy-9a-de-

oxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové, $[\alpha]_D = +19^\circ$, a jeho 15R-isomer.

Příklad 16

K roztoku 1,4- γ -laktonu kyseliny 5c,13t-9a-methylen-4R,15S-dihydroxy-16S-methylprostacykla-5,13-dienové (0,26 g) v methylenchloridu se za míchání a za chlazení na -10 až -8°C přidá 0,3 ml etherátu fluoridu boritého ($1,2 \times 10^{-4}$ M v bezvodém methylenchloridu) a pak 5% roztok diazometanu v methylenchloridu až do trvalého žlutého zabarvení. Roztok se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a pak vodou do neutrální reakce, rozpouštědlo se odpaří k suchu a odparek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (3 g). Získá se 0,21 g 15-methyletheru 1,4- γ -laktonu kyseliny 5c,13t-9a-deoxy-9a-methylen-4R,15S-dihydroxy-16S-methylprostacykla-5,13-dienové, $M^+ 360$ m/e.

Příklad 17

K roztoku 1,05 g d,l-2-exo-hydroxymethyl-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu v 8 ml směsi benzenu s DMSO v poměru 75 : 25 se přidá 0,89 g dicyklohexylkarbodiimidu a pak, za míchání, 1,42 ml roztoku pyridiniumtrifluoracetátu. Směs se míchá 3 hodiny, pak se přidá 20 ml benzenu a přebytek karbodiimidu se rozloží přikapáním roztoku 0,13 g kyseliny šťavelové ve 3,8 ml vody. Benzenový podíl se oddělí, promyje do neutrální reakce a zahustí za sníženého tlaku na malý objem; získá se roztok 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-endo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktanu (neizolovaná sloučenina).

Uvedeným postupem lze připravit d,l- nat- a enantioformylderiváty.

Stejným způsobem, ale za použití 7-dimethyl-terc.butylsilyletheru 7-exo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu, připraveného způsobem popsaným v příkladech 1, 2 a 3, se získá 2-exo-formyl-3-endo-THP-oxy-7-exo-DMtB-silyloxy-bicyklo[3,3,0]oktan.

Příklad 18

K roztoku 0,45 g trimethylorthoesteru kyseliny 5,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové ($\lambda_{\text{max}} = 244$ nm, $\epsilon = 9850$) v 6 ml methanolu se přidá 1,2 ml 0,2 N vodné kyseliny šťavelové a směs se zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem k varu. Methanol se oddestiluje za sníženého tlaku a vodný roztok se vytřepe ethyletherem; po odpaření rozpouštědla se získá 0,42 g odpovídajícího methyl-esteru.

Roztok posléze uvedeného esteru v 6 ml bezvodého ethyletheru se přikape během 10 minut, za míchání, k 0,1 M roztoku boro-hydridu zinečnatého (10 ml). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, pak se pře-

bytek redukčního činidla rozloží 2 N kyselinou sírovou, organická vrstva se oddělí a promyje do neutrální reakce. Po oddestilování rozpouštědla se získá 0,4 g methylesteru kyseliny 5,13t-4(S,R),11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové. Uvedená směs isomerů se rozdělí chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethyletheru s ethylacetátem jako elučního činidla. Získá se 0,11 g methylesteru kyseliny 5,13t-4S,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové, IR (film) 3400 cm^{-1} (široký), $M^+ - 2\text{H}_2\text{O}$ 344 m/e, a 0,14 g 4R-epimerního methylesteru.

K roztoku posléze uvedené sloučeniny v 5 ml methanolu se přidá 0,05 g hydroxidu lithného a 0,3 ml vody a směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Po oddestilování methanolu za sníženého tlaku, okyselení zbylého vodného roztoku na pH 5,6 a rychlém vyextrahování ethylacetátem se získá kyselina 5,13t-4R,11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienová. Působením 0,5 dílu polystyrensulfonové pryskyřice (v H^+ formě) na ethylacetátový roztok posléze uvedené sloučeniny, za míchání, se kvantitativně získá 1,4- γ -lakton kyseliny 5,13t-4R-11 α ,15S-trihydroxy-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové, t. t. 51 až 52°C , $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ 330 m/e.

Analogickým způsobem se připraví 4S-epimerní γ -lakton.

Příklad 19

K roztoku 0,8 g 11,15-bis-THP-etheru trimethylorthoesteru kyseliny 5,13t-4-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové ve 20 ml směsi methylenchloridu s ethanolom se za chlazení na -20°C přidá 50 mg borohydridu sodného. Reakční směs se míchá 30 minut, pak se přebytek redukčního činidla rozloží přidáním 2 ml acetonu a 5 ml nasyceného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného. Methylenchlorid s ethanolom se oddestilují za sníženého tlaku, zbylý vodný roztok se opakovaně vytřepe ethyletherem, organické extrakty se spojí, vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 0,75 g 11,15-bis-THP-etheru trimethylorthoesteru kyseliny 5,13t-4(S,R),11 α ,15S-trihydroxy-20-methyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové.

Uvedený surový produkt se rozpustí ve 2,2 ml methansulfochloridu a reakční směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Pak se roztřepe mezi ledem ochlazenou 2 N kyselinou sírovou a ethylether, organické extrakty se spojí, vytřepou solankou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za nízké teploty; získá se 4-mesy lát 11,15-bis-THP-etheru trimethylorthoesteru kyseliny 5,13t-4(S,R),11 α ,15S-trihydroxy-20-methyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové.

Posléze uvedený produkt se bez dalšího

čištění rozpustí v bezvodém etheru a k roz-
toku se přidá roztok 50 mg hydridu lithno-
hlinitého v ethyletheru. Směs se míchá 2 ho-
diny při teplotě místnosti a 1 hodinu za
zahřívání k varu pod zpětným chladičem.
Reakce se přeruší přidáním 2 ml ethylace-
tátu a pak vlhkého etheru. Po vysušení bez-
vodým síranem sodným a oddestilování
ethyletheru se získá 0,5 g surového 11,15-
bis-THP-etheru trimethylorthoesteru kyse-
liny 5,13t-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-9a-
deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové.

Uvedený produkt se rozpustí ve 12 ml me-
thanolu, přidá se 4 ml 0,3 N vodné kyseliny
šťavelové a směs se zahřívá k varu pod
zpětným chladičem. Po obvyklém zpracová-
ní se získá 0,2 g methylesteru kyseliny 5,13t-
11 α ,15(S)-dihydroxy-20-methyl-9a-deoxy-
-9a-methylenprostacykla-5,13-dienové,
 $M^+ - H_2O$ 360 m/e, $M^+ - H_2O - C_2H_4O$ 302 m/
/e. Kapalinovou chromatografií bylo proká-
záno, že uvedený produkt je tvořen hlavně
trans-isomerem (85 %), příslušného cis-iso-
meru je 15 %.

Analogickým způsobem se získá kyselina
5t,11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-
[NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

- 0,90 (H, t),
- 4,00 (1H, m),
- 4,40 (1H, t),
- 5,30 (1H, t)]

a její 5c-isomer [NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

- 0,90 (3H, t),
- 4,00 (1H, m),
- 4,40 (1H, t),
- 5,27 (1H, t)]

a také kyselina 5t-11 α ,15R-dihydroxy-9a-
deoxy-9a-methylen-20-methylprostacykla-
-5-en-13-inová [NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

- 0,90 (3H, t),
- 4,00 (1H, m),
- 4,39 (1H, t),
- 5,30 (1H, t)]

a její 5c-isomer [NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

- 0,90 (3H, t),
- 4,00 (1H, m),
- 4,40 (1H, t),
- 5,28 (1H, t)].

Příklad 20

K roztoku 0,37 g methylesteru kyseliny
5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a-me-
thylenprostacykla-5,13-dienové v 10 ml ben-
zenu se přidá 250 mg 2,3-dichlor-5,6-dikyan-
benzochinonu a směs se zahřívá 8 hodin na
50 °C. Vyloučená sraženina se odfiltruje a
benzenový roztok se chromatografuje na
krátkém sloupci kysličníku hlinitého; získá
se 0,29 g methylesteru kyseliny 5c,13t-11 α -
hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a-methylen-
prostacykla-5,13-dienové, M^+ 362, $M^+ - H_2O$
344 m/e.

K roztoku posléze uvedeného sloučeniny ve
směsi ethyletheru s toluenem se za chlaze-
ní na -20 °C přidá 1,2 ml 1 M roztoku me-
thylmagnesiumbromidu v ethyletheru. Směs

se míchá 2,5 hodin při -20 °C, pak se reak-
ce přeruší přidáním roztoku chloridu amon-
ného, organická vrstva se oddělí a roztok
se zahustí na malý objem. Po přečiště-
ní chromatografií na silikagelu, za použití
směsi ethyletheru s ethylacetátem jako
elučního činidla, se získá 0,1 g methyleste-
ru kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-15-me-
thyl-9a-deoxy-9a-methylenprostacykla-5,13-
dienové, $M^+ - H_2O$ 360 m/e, a 0,072 g pří-
slušného 15R-hydroxyepimeru.

Příklad 21

K roztoku 2,2 g 3-endo-hydroxy-bicyklo-
[3,3,0]oktan-7-onu ve 100 ml bezvodého
benzenu se přidají 4 ml ethylenglykolu a
0,2 g kyseliny p-toluensulfonové (mono-
hydrátu) a směs se zahřívá 12 hodin k va-
ru pod zpětným chladičem za současného
oddestilování vody vznikající při reakci. K
roztoku se přidají 0,25 ml pyridinu, směs
se ochladí a roztok se promyje vodou,
roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vo-
dou. Po oddestilování rozpouštědla se získá
2,32 g 7,7-ethylendioxiidu 3-endo-hydroxy-
bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu; IČ (film) 3450
 cm^{-1} a žádná absorpce při 1745 cm^{-1} .

K roztoku posléze uvedeného produktu
ve 40 ml acetonu se za chlazení na -5 °C
přidá 4,1 ml Jonesova činidla. Směs se mí-
chá 20 minut při -5 °C, pak se přebytek oxi-
dačního činidla rozloží přidáním 4 ml iso-
propylalkoholu, přidá se 150 ml benzenu a
benzenový roztok se promyje postupně 20%
roztokem síranu amonného, vodou, 5% roz-
tokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou.
Po oddestilování rozpouštědla se získá 2,1 g
7,7-ethylendioxiidu d,l-bicyklo[3,3,0]oktan-
-3,7-dionu-2-karboxymethylesteru, t. t. 40 až
42 °C.

Tato sloučenina se uvede v reakci s me-
thylkarbonátem postupem uvedeným v pří-
kladu 1, čímž se získá 7,7-ethylendioxiid d,l-
bicyklo[3,3,0]oktan-3,7-dion-2-karboxyme-
thylesteru, λ_{max} = 254 nm, ϵ = 7000.

Roztok posléze uvedené látky ve směsi 20
ml methylenchloridu s 20 ml ethanolu se re-
dukuje způsobem popsaným v příkladu 2,
působením borohydridu sodného při -20 °C,
a získá se 1,72 g 7,7-ethylendioxiidu d,l-exo-
methoxykarbonyl-3-endo-hydroxy-bicyklo-
[3,3,0]oktan-7-onu; IČ (film) 3400, 1720
 cm^{-1} .

K roztoku posléze uvedeného sloučeniny
(1,57 g) ve 3 ml dimethylformamidu se při-
dá 1,3 g dimethyl-terc.butylsilylchloridu a
0,885 g imidazolu a směs se nechá stát 5 ho-
din při 0 °C. Za chlazení se k reakční směsi
přidá voda a roztok se zpracuje obvyklým
způsobem; získá se 2,3 g 3-dimethyl-terc.bu-
tylsilyletheru 7,7-ethylendioxiidu d,l-2-exo-
methoxykarbonyl-3-endo-hydroxy-bicyklo-
[3,3,0]oktan-7-onu; IČ (film) 1710 cm^{-1} .

Následující redukcí tohoto produktu hyd-
ridem lithnohlinitým v prostředí bezvodého

ethyletheru způsobem popsaným v příkladu 3 se kvantitativně získá 3-dimethyl-terc.butylsilylether d,l-3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethyl-7,7-ethylendioxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu; $I\bar{C}$ (film) 3400 cm^{-1} .

Příklad 22

Způsobem popsaným v příkladu 21, ale za použití dithioethylenglykolu místo ethylenglykolu se připraví odpovídající 7,7-ethylen-dithioanalog.

Příklad 23

K roztoku 2-exo-brom-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-onu v benzenu se přidá ethylenglykol (15 ml) a kyselina p-toluensulfonová (0,9 g) a směs se zahřívá 12 hodin k varu za současného oddestilování vody vznikající při reakci. K reakční směsi se přidá pyridin (0,6 ml), roztok se ochladí na teplotu místnosti, promyje vodou, 2,5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a vysuší se. Část benzenu (100 ml) se oddestiluje za sníženého tlaku, k zahuštěnému roztoku se přidá v atmosféře dusíku tributylcínhydrid (41 g) a směs se zahřívá 8 hodin na 55°C . Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs promyje nasyceným vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného, roztok se vysuší a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Odparek poskytne po přečištění na sloupci silikagelu (240 g), za použití směsi benzenu s ethyletherem jako elučního činidla, 14,9 g 3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxydu; $I\bar{C}$ (film) 3460 cm^{-1} , M^+ 242 m/e jako trimethylsilylether.

Příklad 24

K roztoku 3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxydu (12,75 g) ve směsi benzenu (340 ml) s DMSO (112 ml) se za míchání přidá dicyklohexylkarbodiimid (46,35 g), pyridin (5,9 g) a kyselina trifluoroctová (5,4 g). Reakční směs se míchá 6 hodin, pak se zředí benzenem (600 ml) a vodou (50 ml), vyloučená dicyklohexylmočovina se odfiltruje, organický podíl se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se bicyklo[3,2,0]heptan-3,6-dion-6,6-diethylendioxyd, $I\bar{C}$ (film) 1742 cm^{-1} , M^+ 168 m/c.

Roztok takto získaného surového produktu v dimethylkarbonátu (70 ml) se přidá k suspenzi hydridu sodného (80% disperze v minerálním oleji, 4 g) a směs se míchá při teplotě místnosti až do skončení vývoje vodíku a pak se zahřívá 40 minut na 75 až 80°C . Po ochlazení se reakční směs zředí benzenem (350 ml), okyselí kyselinou octovou (8,4 g), roztok se promyje vodou, vysuší a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Získá se směs (1 : 1) d,l-bicyklo[3,2,0]heptan-3,6-dion-2-me-

thoxykarbonyl-6,6-ethylenoxydu, M^+ 226 m/c ($p = 0$, $q = 1$) a d,l-bicyklo[3,2,0]heptan-3,6-dion-4-methoxykarbonyl-6,6-ethylendioxydu, M^+ 226 m/e ($p = 1$, $q = 0$), která se rozdělí na jednotlivé isomery chromatografií na silikagelu (prostém iontů Fe^{2+} a Fe^{3+}), za použití směsi hexanu s ethyletherem jako elučního činidla.

Příklad 25

Za použití postupu popsaného v příkladu 24 se oxidací 14,85 g 3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonanu-7-on-7,7-ethylendioxydu získá 13,9 g bicyklo[4,3,0]nonan-3,7-dion-7,7-ethylendioxydu, $I\bar{C}$ (film) 1740 cm^{-1} , M^+ 196 m/e, ze kterého se karbomethoxylací získá 4,2 g d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3,7-dion-2-methoxykarbonyl-7,7-ethylendioxydu, M^+ 254 m/e ($p = 1$, $q = 2$) a 4,8 g d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3,7-dion-4-methoxykarbonyl-7,7-ethylendioxydu, který lze rovněž pojmenovat jako d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3,8-dion-2-methoxykarbonyl-8,8-ethylendioxyd ($p = 2$, $q = 1$), M^+ 254 m/e.

Příklad 26

Roztok bicyklo[4,3,0]non-7-en-3-onu (90 gramů) v dimethylkarbonátu (350 ml) se za míchání přidá k suspenzi hydridu sodného (80% disperze v minerálním oleji, 42 g) v dimethylkarbonátu (550 ml). Směs se míchá až do skončení vývoje vodíku a pak se zahřívá 4,5 hod. na 75 až 80°C . Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se přidá benzen (2,7 l) a roztok se promyje 25% vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného. Po oddestilování rozpouštědla se získá bicyklo[4,3,0]non-7-en-3-on-2-karboxymethylster (91 g), λ_{max} 252 nm, $\epsilon = 8200$.

K roztoku posléze uvedené sloučeniny ve směsi methylenchloridu (1200 ml) s ethanolem (1200 ml) se za míchání a chlazení na -20°C přidá borohydrid sodný (14,4 g). Směs se míchá 30 minut při -20°C , pak se okyselí opatrně kyselinou octovou (23 ml), ohřeje se na teplotu místnosti a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu, organická vrstva se oddělí, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku.

Získaný methylester kyseliny d,l-bicyklo[4,3,0]non-7-en-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxylové, M^+ 268 m/e jako trimethylsilylether (64 g), se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (THF), k roztoku se přidá 2,3-dihydropyran (33 g) a kyselina p-toluensulfonová (0,63 g) a směs se nechá stát 3 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se zneutralizuje pyridinem (0,4 g) a za chlazení na 0°C a míchání se přidá 1,2 M roztok boranu v tetrahydrofuranu během 45 minut. Směs se míchá další 1 hodinu při 0°C , pak se zbývající hydrid rozloží vodou, vzniklý boran se za prudkého míchání a vnějšího chlazení

na -5 až 0°C zoxiduje pomalým současným přidáváním 110 ml 3 M roztoku hydroxidu sodného a 110 ml 30% peroxidu vodíku. Reakční směs se zředí benzenem (2 l), benzenová vrstva se oddělí a vodný podíl se vyextrahuje benzenem (2krát 50 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí postupně 1% roztokem uhličitanu sodného, nasyceným roztokem siřičitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědla se získá surová směs 7- a 8-hydroxysloučenin, která se rozdělí sloupcovou chromatografií na silikagelu (300 g), za použití ethyletheru jako elučního činidla. Získá se

d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3-endo,7 ξ -
-dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-
-3-THP-ether (24 g), M^+ 370 m/e
jako trimethylsilylether a

d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3-endo,8 ξ -
-dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-
-3-THP-ether (27 g), M^+ 370 m/e
jako trimethylsilylether.

K roztoku 7 ξ -hydroxyalkoholu (24 g) v bezvodém DMF (30 ml) se přidá dimethyl-terc.butylsilylchlorid (15,8 g) a imidazol (8,85 g) a směs se zahřívá 5 hodin na 60°C . Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí vodou (90 ml) a produkt se vyjme do ethyletheru. Organické extrakty se spojí, promyjí vodou a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3-endo,7 ξ -dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-3-THP-ether-7-DMtB-silylether, M^+ 412 m/e.

K roztoku posléze uvedené sloučeniny v bezvodém toluenu (220 ml) se za chlazení na -70°C a za míchání přidá během 45 minut roztok 1,4 M DIBA v toluenu. Směs se míchá 2 hodiny při -70 až -60°C , pak se přebytečný hydrid rozloží přidáním 2 M roztoku isopropylalkoholu v toluenu a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. K roztoku se přidá 30% vodný roztok dihydrogenfosforečnanu sodného a pak bezvodý síran sodný (50 g), směs se zfiltruje a organický podíl se promyje vodou. Po oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku se získá d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3-endo,7 ξ -dihydroxy-2-exo-formyl-3-THP-ether-7-DMtB-silylether ($p=2$, $q=1$), M^+ 382 m/e.

Stejným postupem, ale za použití 8 ξ -hydroxysloučeniny jako výchozí látky se získá

d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3-endo,8 ξ -dihydroxy-2-exo-methoxykarbonyl-3-THP-ether-8-DMtB-silylether, M^+ 412 m/e a

d,l-bicyklo[4,3,0]nonan-3-endo,8 ξ -dihydroxy-2-exo-formyl-3-THP-ether-8-DMtB-silylether, M^+ 382 m/e.

Příklad 27

Způsobem popsaným v příkladu 1 se 30 g 2-acetoxyperhydroazulen-6-onu, který lze rovněž nazývat jako 3-endo-hydroxy-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-3-acetát (a který lze získat způsobem popsaným D. K. Banerjeem a spolupracovníky v časopisu Indian J. Chem. **10**, 1, 1972), převede na odpovídající ethylendioxiid (29,1 g). Uvedená sloučenina se zmýdelní působením 2% roztoku uhličitanu draselného ve vodném methanolu a získaný 3-endo-hydroxy-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-8,8-ethylendioxiid se zoxiduje způsobem popsaným v příkladu 2. Získaný keton se uvede do reakce s dimethylkarbonátem (viz postup popsaný v příkladu 2) a převede se na d,l-bicyklo[5,3,0]dekan-3,8-dion-2-methoxykarbonyl-8,8-ethylendioxiid (21,2 g), λ_{max} 254 nm, $\epsilon = 7000$.

Příklad 28

Ethylendioxiidy bicyklo- β -ketoesterů získané způsobem popsaným v příkladech 24, 25 a 27 se zredukují tímto postupem:

K roztoku ethylendioxiidu bicyklo- β -ketoesteru ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mol) ve směsi methylenchloridu s ethanolem (1:1, 150 ml) se za míchání a za chlazení na -20°C po částech přidá borohydrid sodný (0,9 g) a směs se míchá dalších 30 minut při -20°C . Přebytek hydridu se rozloží přidáním acetonu (12 ml), pak se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se 20% vodný roztok dihydrogenfosforečnanu draselného. Rozpouštědla se oddestilují, odparek se zředí vodou (20 ml) a produkt se vyjme do methylenchloridu. Organické extrakty se spojí, promyjí vodou do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se rozpustí v absolutním methanolu (20 mililitrů), přidá se methoxid sodný (0,54 g) a směs se nechá stát 12 hodin při teplotě místnosti. Po okyselení kyselinou octovou (0,59 g) se rozpouštědla oddestilují a zbytek se vyjme do methylenchloridu. Získá se asi $0,22 \cdot 10^{-2}$ mol těchto ethylendioxiidů bicyklo- β -hydroxyesterů:

d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-2-exo-methoxykarbonyl-6,6-ethylendioxiidu, M^+ 300 m/e jako trimethylsilylether,

d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-4-exo-methoxykarbonyl-6,6-ethylendioxiidu, který lze pojmenovat rovněž jako d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-2-exo-methoxykarbonyl-7,7-ethylendioxiid, M^+ 300 m/e jako trimethylsilylether,

d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-2-exo-methoxykarbonyl-7,7-

-ethylendioxydu, M^+ 328 m/e jako trimethylsilylether,

d,1-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-2-exo-methoxykarbonyl-8,8-ethylendioxydu, M^+ 328 m/e jako trimethylsilylether,

d,1-3-endo-hydroxy-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-2-exo-methoxykarbonyl-8,8-ethylendioxydu, M^+ 342 m/e jako trimethylsilylether.

V dalším se $2 \cdot 10^{-2}$ mol každé ze shora uvedených sloučenin rozpustí v bezvodém methylenchloridu (25 ml), k roztoku se přidá 2,3-dihydropyran (2 g) a kyselina p-toluensulfonová (38 mg, $2 \cdot 10^{-4}$ mol) a směs se nechá reagovat 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakce se přeruší přidáním pyridinu (0,1 ml) a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získají se odpovídající 3-THP-ethery, kterých se dá použít pro další práci bez jakéhokoli čistění.

Příklad 29

3-Endo-hydroxy-2-exo-karboxymethyl-estery a jejich 3-THP-ethery, získané způsobem popsaným v příkladu 28, se zredukují na odpovídající 2-exo-hydroxymethyl-deriváty tímto způsobem:

Roztok $2 \cdot 10^{-2}$ mol příslušného β -keto-esteru (buď alkoholu, nebo 3-THP-etheru) v bezvodém ethyletheru (25 ml) se za míchání přikape k suspenzi hydridu lithnohlinitého (0,4 g) v bezvodém ethyletheru (50 ml). Reakční směs se míchá 30 minut, pak se přebytečný hydrid rozloží přidáním acetonu (5 ml) a ethyletheru nasyceného vodou. K suspenzi se přidá bezvodý síran hořečnatý (12 g), směs se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří k suchu.

Uvedeným způsobem se připraví tyto 3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethylsloučeniny:

-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylen-dioxid, M^+ 342 m/e,

-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylen-dioxid, M^+ 342 m/e,

-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylen-dioxid, M^+ 370 m/e,

-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylen-dioxid, M^+ 370 m/e,

-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-3,8-ethylen-dioxid, M^+ 384 m/e (všude jako bis-trimethylsilylether),

a jejich 3-endo-hydroxy-THP-ethery, jak v racemické, tak v opticky aktivní formě (nat, ent), použije-li se při uvedeném postupu opticky aktivního materiálu, získaného roz-

štěpením výchozích racemických sloučenin.

Příklad 30

K roztoku 3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[5,3,0]dekan-9-on-8,8-ethylendioxydu (5 g, $2 \cdot 10^{-2}$ mol) v methanolu (20 ml) se přidá voda (2 ml) a kyselina p-toluensulfonová (0,3 g) a směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku a surový volný keton se přečistí filtrací přes krátký sloupec silikagelu.

Roztok získaného 3-endo-hydroxy-2-exo-hydroxymethyl-bicyklo[5,3,0]dekan-8-onu (4,7 g) v bezvodém DMSO (17 ml) se uvede do reakce s ylidem připraveným zahříváním roztoku terciárního butoxidu draselného (27 g) v DMSO (280 ml) s 3-karboxypropyl-fosfoniumbromidem na 40°C po dobu 5 hodin. Reakční směs se zředí vodou (300 ml) a trifenylfosfoxid se odstraní extrakcí směsí ethyletheru s benzenem v poměru 80:20. Organické extrakty se zlikvidují, vodný alkalický podíl se okyselí na pH 5 a produkt se opakovaně extrahuje do ethyletheru (8×200 ml) a pak do směsi ethyletheru s ethylacetátem 3:1 (5×100 ml). Spojené organické extrakty se vysuší, zahustí na malý objem a ke zkoncentrovanému roztoku (100 mililitrů) se přidá etherický roztok diazomethanu. Po odpaření rozpouštědel se získá příslušný methylester.

Surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu (100 g), za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 4,1 g methylesteru kyseliny 5(Z,E)- ω -(20-12)oktanor-12 β -hydroxymethyl-11 α -hydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7-homo-trimethylen-2-nor-prostacykl-5-enové, M^+ 426 m/e jako bis-trimethylsilylether.

K roztoku posléze uvedené sloučeniny v bezvodém DMF (12 ml) se přidá dimethyl-terc.butylsilylchlorid (2,2 g) a imidazol (1,55 g) a směs se nechá stát 24 hodin při 15°C . Po přidání vody (24 ml) se produkt vyjme do ethyletheru a přečistí se chromatografií na silikagelu, za použití směsi cyklohexanu s ethyletherem jako elučního činidla; získá se 12 β -DMtB-silyloxymethylester (4,31 g, 80 %), M^+ 396 m/e.

Uvedený produkt se rozpustí v pyridinu (10 ml), přidá se acetanhydrid (5 ml) a směs se nechá reagovat 12 hodin při teplotě místnosti. Po hydrolýze DMtB-silyloxyskupiny působením kyseliny p-toluensulfonové ve vodném methanolu se získá 11-acetát methylesteru kyseliny 5(Z,E)- ω -(20-12)oktanor-12 β -hydroxymethyl-11 α -hydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykl-5-enové, (M^+ 324 m/e). Preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (za použití HPLC přístroje s kontrolou eluentu pomocí indexu lomu) na silikagelu, napojeném 3% dusičnanem stříbrným, za použití směsi methylenchloridu s ethyl-

acetátem jako elučního činidla) se z uvedené směsi geometrických isomerů získají jednotlivé 5c- a 5t-isomery.

Stejným postupem, ale za použití 3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-2-exo-methoxykarbonyl-7,7-ethylendioxiidu místo příslušného perhydroazulenového derivátu a za použití 4-karboxybutyl-fosfoniumbromidu místo uvedené 3-karboxypropylsloučeniny, se připraví 11-acetát methylesteru kyseliny 5(Z,E)- ω -(20-12)-oktanor-12 β -hydroxymethyl-11 α -hydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykl-5-enové, (M^+ 324 m/e) a jednotlivé jeho 5c a 5t geometrické isomery.

Příklad 31

Z 2-exo-hydroxymethyl-THP-etherů připravených způsobem popsaným v příkladu 29 a z 12 β -hydroxymethyl-11-acetátů popsaných v příkladu 30 se připraví odpovídající aldehydy tímto oxidačním postupem:

K roztoku hydroxymethylsloučeniny ($2 \cdot 10^{-3}$ mol) ve směsi benzenu s DMSO (75:25, 6 ml) se za míchání postupně přidá dicyklohexylkarbodiimid (0,64 g), pyridin (0,1 mililitru) a kyselina trifluoroctová. Reakční směs se míchá 4,5 hodiny, pak se zředí benzenem (20 ml) a vodou (10 ml) a míchá se dalších 30 minut. Vyloučená dicyklohexylmočovina se odfiltruje, organický filtrát se promyje vodou do neutrální reakce a zahusť na 10 ml. Získá se roztok těchto aldehydů v bezvodém benzenu:

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylen-dioxiidu, [M^+ —102] 180 m/e,

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylen-dioxiidu, [M^+ —102] 180 m/e,

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylen-dioxiidu, [M^+ —102] 208 m/e,

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylen-dioxiidu, [M^+ —102] 208 m/e,

3-endo-THP-oxy-2-exo-formyl-bicyklo-[5,3,0]dekan-8-on-8,8-ethylen-dioxiid, [M^+ —102] 228 m/e,

11-acetát methylesteru kyseliny 5(Z,E), resp. 5c,5t- ω -(20-12)oktanor-12 β -formyl-11 α -hydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7-homo-trimethylen-2-nor-prostacykl-5-enové, M^+ 322 m/e,

11-acetát methylesteru kyseliny 5(Z,E), resp. 5c,5t- ω -(20-12)oktanor-12 β -formyl-11 α -hydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykl-5-enové, M^+ 322 m/e.

Uvedené sloučeniny se použijí bez dalšího čištění v následující Wittigově-Hornerově reakci.

Příklad 32

Roztok (2-oxo-heptyl)dimethylfosfonátu (0,49 g) v benzenu (6 ml) se za míchání přikape k suspensi hydridu sodného (80% disperze v minerálním oleji, 66 mg, $2,2 \cdot 10^{-3}$ mol) v benzenu (15 ml). Směs se míchá dalších 45 minut a pak se k ní přidá roztok $2 \cdot 10^{-3}$ mol 11-acetátu methylesteru kyseliny 5t- ω -(20-12)oktanor-12 β -formyl-11 α -hydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykl-5-enové v benzenu (10 ml). Reakční směs se míchá další jednu hodinu, pak se reakce přerušuje přidáním roztoku kyseliny octové (132 mg) v benzenu (5 ml), organický podíl se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek (1,2 g) se chromatografuje na silikagelu (10 g) za použití směsi cyklohexanu s ethylacetátem jako elučního činidla; získá se 11-acetát methylesteru kyseliny 5t,13t-11 α -hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienové (0,76 g), $\lambda_{\max}$ 228 nm, $\epsilon = 9800$, M^+ 418, M^+ —CH₃CO₂H 358 m/e.

Shora uvedeným postupem, ale za použití jiných aldehydů, popsaných v příkladu 31, se připraví tyto α,β -nenasycené ketony:

11-acetát methylesteru kyseliny 5c,13t-11 α -hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienové, $\lambda_{\max}$ 228 nm, $\epsilon = 9900$, a směs odpovídajících 5(Z,E)-isomerů, M^+ 418, M^+ —CH₃CO₂H 358 m/e,

11-acetát methylesteru kyseliny 5t,13t-11 α -hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienové, $\lambda_{\max}$ 229 nm, $\epsilon = 10\,000$, a příslušný 5c a 5(Z,E)-isomer, M^+ 418, M^+ —CH₃CO₂H 358 m/e, a následující 2-exo-(3'-oxo-okt-1'-trans-enyl)-3-endo-hydroxy-THP-ethery:

bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylen-dioxiidu, [M^+ —102] 276 m/e,

bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylen-dioxiidu, [M^+ —102] 276 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylen-dioxiidu, [M^+ —102] 304 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylen-dioxiidu, [M^+ —102] 304 m/e a

bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-8,8-ethylen-dioxiidu, [M^+ —102] 318 m/e.

Příklad 33

K roztoku methylesteru kyseliny 5t,13t-

-11 α -hydroxy-15-oxo-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienové (0,4 g) ve směsi ethyletheru s toluenem 2:1 (12 ml) se za míchání a za chlazení na -30°C přidá 5% etherický roztok methylmagnesiumjodidu (5 ml) a reakční směs se míchá další 4 hodiny. Pak se roztok nechá ohřát na 0°C , přebytek činidla se rozloží přidáním 20% vodného roztoku chloridu amonného, organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší a po přidání pyridinu (0,1 ml) se rozpouštědla odpaří k suchu. Odparek se rozpustí v bezvodém methanolu (10 ml) a roztok se míchá 2 hodiny s bezvodým uhličitánem draselným (0,1 g). Pevná látka se odfiltruje, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a surový odparek se roztřepe mezi ethylacetát a 20% vodný roztok dihydrogenfosforečnanu sodného. Organický podíl se po obvyklém zpracování zahustí na malý objem a roztok se chromatografuje na silikagelu, (20 g) za použití směsi ethyletheru s isopropyletherem (80:20) jako elučního činidla. Získá se methylester kyseliny 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-15-methyl-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienové, M^+ 392 m/e, (0,1 g) a příslušný jeho 15R-isomer (0,085 g).

Uvedeným postupem se rovněž připraví tyto sloučeniny:

methylester kyseliny 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-15-methyl-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienové (M^+ 392 m/e) a jeho 15R-epimer.

Volné kyseliny se získají zahříváním roztoků uvedených methylesterů ve směsi methanolu s vodou 80:20 k varu pod zpětným chladičem v přítomnosti 2 % uhličitánu draselného. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se roztřepe mezi ethylether a vodu. Z organického podílu se produkt vyextrahuje do 0,5% uhličitánu draselného, spojené alkalické podíly se okyslí na pH 6 a kyselina se vyjme do ethyletheru. Spojené organické extrakty se promyjí, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po odpaření rozpouštědla se získají volné kyseliny.

Příklad 34

Postupem popsaným v příkladu 33, ale za použití ethynylmagnesiumbromidu, vinylmagnesiumbromidu nebo ethylmagnesiumbromidu místo methylmagnesiumjodidu, se získají odpovídající 15-ethynyl-, 15-vinyl a 15-ethylprostacykladienové kyseliny.

Příklad 35

Za použití α,β -nenasycených ketonů, popsaných v příkladu 32, jako výchozích látek se dále uvedeným postupem získají příslušné sekundární allylové alkoholy: Roztok α,β -nenasyceného ketonu ($2 \cdot 10^{-3}$ mol) v bezvodém ethyletheru (20 ml) se za míchání,

během 30 minut, přikape k roztoku 0,25 M borohydridu zinečnatého v bezvodém etheru (48 ml) a směs se míchá další 2 hodiny. Přebytečný hydrid se rozloží přidáním nasyceného roztoku chloridu sodného, organická vrstva se oddělí, promyje do neutrality reakce, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaná směs isomerů poskytne po rozdělení vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu s ethylacetátem jako elučního činidla:

11-acetát methylesteru kyseliny 5c,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienové, (M^+ 420 m/e) a jeho 5(Z,E)- a 5t geometrické isomery,

11-acetát methylesteru kyseliny 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienové, (M^+ 420 m/e) a jeho 5(Z,E) a 5c geometrické isomery;

a tyto 2-exo-(3'S-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-3-endo-THP-oxyderiváty sloučenin:

bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylen-dioxidu, M^+ 380 m/e,

bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylen-dioxidu, M^+ 380 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylen-dioxidu, M^+ 408 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylen-dioxidu, M^+ 408 m/e,

a tyto 3-endo-THP-oxyderiváty:

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-4'R-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylen-dioxidu, M^+ 476, 478 m/e,

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-4'S-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylen-dioxidu, M^+ 476, 478 m/e,

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-non-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylen-dioxidu, M^+ 472, 474 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-non-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylen-dioxidu, M^+ 394 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-5'-fenyl-pent-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylen-dioxidu, M^+ 414,

2-exo-(2'-brom-3'S-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylen-dioxidu, M^+ 486, 488 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'S-methyl-okt-1'-

-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 422 m/e,

2-exo-(3'S-hydroxy-4'R-methyl-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 422 m/e,

11-acetát methylesteru kyseliny 5c,13t-11 α , -15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a,9b,7a-homo-trimethylen-2-nor-prostacykla-5,13-dienové, (M^+ 420 m/e) a jeho 5(Z,E) a 5t geometrické isomery,

11-acetát methylesteru kyseliny 5t,13t-11 α , -15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylenprostacykla-5,13-dienové, (M^+ 420 m/e) a jeho 5(Z,E) a 5c geometrické isomery,

a tyto 2-exo-(3'R-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-3-endo-THP-oxyderiváty sloučenin:

bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxidu, M^+ 380 m/e,

bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 380 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 408 m/e,

bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylendioxidu, M^+ 408 m/e,

a tyto 3-endo-THP-oxyderiváty sloučenin:

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-4'R-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 476, 478 m/e,

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-4'S-fluor-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 476, 478 m/e,

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-non-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxidu, M^+ 472, 474 m/e,

2-exo-(3'R-hydroxy-non-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-6,6-ethylendioxidu, M^+ 394 m/e,

2-exo-(3'R-hydroxy-5'-fenyl-pent-1'-trans-enyl)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 414 m/e,

2-exo-(2'-brom-3'R-hydroxy-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 486, 488 m/e,

2-exo-(3'R-hydroxy-4'S-methyl-okt-1'-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 422 m/e a

2-exo-(3'R-hydroxy-4'R-methyl-okt-1'-

-trans-enyl)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-7,7-ethylendioxidu, M^+ 422 m/e.

Příklad 36

Jednotlivé 11-acetáty methylesterů kyselin prostacykladienových se převedou jednak na 11-hydroxymethylestery přeersterifikací v bezvodém methanolu v přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného (0,5 mol-ekvivalentů), jednak na volné 11-hydroxykyseliny působením uhličitanu draselného v 80% vodném methanolu.

Příklad 37

K roztoku methylesteru kyseliny 5t,13t-11 α ,15S-dihydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-15-methylprostacykla-5,13-dienové (0,39 g) ve směsi benzenu s DMSO 75:25 (6 ml) se za míchání postupně přidá dicyklohexylkarbodiimid (0,32 g), pyridin (0,044 ml) a kyselina trifluoroctová (0,022 mililitru). Po 5 hodinách se reakční směs zředí benzenem (20 ml) a přidá se vodný roztok (10 ml) kyseliny šťavelové (1,2 g). Směs se míchá 20 minut, pak se vyloučená močovina odfiltruje a organický filtrát se promyje do neutrální reakce. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se odparek chromatografuje na silikagelu (4 g) za použití ethyletheru jako elučního činidla. Získá se 0,26 g methylesteru kyseliny 5t,13t-11-oxo-15S-hydroxy-9a-deoxy-9a,7a-homo-dimethylen-15-methylprostacykla-5,13-dienové (M^+ 390 m/e), který se zhydrolyzuje 2% vodným roztokem uhličitanu draselného na volnou kyselinu.

Příklad 38

K roztoku bicyklo[4,3,0]nonan-7-en-3-onu (11,42 g) v ethanolu (80 ml) se za míchání po částech přidá borohydrid sodný (2,5 g). Směs se míchá další 2 hodiny, pak se okyslí kyselinou octovou (5 ml) a rozpouštědla se oddestilují. Odparek se rozřepe mezi vodu a methylenchlorid, organický podíl se oddělí a rozpouštědlo se odpaří k suchu. K roztoku získaného bicyklo[4,3,0]non-7-en-3-olu (11 g) v bezvodém DMF se postupně přidá dimethyl-terc.butylsilylchlorid (15,6 g) a midazol (10,85 g) a směs se zahřívá 6 hodin na 60 °C. Roztok se ochladí, zředí vodou (66 ml), produkt se vyextrahuje důkladně ethyletherem a etherický extrakt se zpracuje obvyklým způsobem. Získaný bicyklo[4,3,0]non-7-en-3-ol-3-DmTB-silylether (19,1 g) se rozpustí v bezvodém THF (100 ml) a k roztoku se za chlazení a za míchání, v atmosféře dusíku, při 0 °C přidá 1 M roztok boranu v THF (75 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při 25 °C a pak se přidá 1 N roztok hydroxidu sodného (25 ml) a 30% peroxid vodíku (25 ml). Směs se zahřívá 2 hodiny na 60 °C, pak se

ochladí, zředí benzenem (400 ml), organický podíl se oddělí, promyje 1% roztokem uhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný surový bicyklo[4,3,0]-nonan-7(8) 3-dihydroxy-3-DMtB-silyl-ether (20,3 g) se rozpustí ve směsi benzenu s DMSO 75:25 (150 ml) a k roztoku se za míchání postupně přidá dicyklohexylkarbodiimid (16 g), pyridin (2 ml) a kyselina trifluoroctová (1 ml). Po 5 hodinách se reakční směs zředí benzenem (400 ml), přidá se voda (50 ml) a roztok kyseliny šťavelové (6 g) ve vodě (75 ml) a po dalších 30 minutách míchání se odfiltruje vyloučená močovina. Z filtrátu se oddělí organický podíl, promyje se vodou do neutrální reakce a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný bicyklo[4,3,0]nonan-7(8)-on-3-ol-DMtB-silyl-ether (18,25 g) se rozpustí v methanolu (60 ml), k roztoku se přidá 1,8 g kyseliny p-toluensulfonové a směs se nechá stát 12 hodin. Pak se přidá pyridin (1,95 g), rozpouštědlo se odpaří k suchu a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethyletheru s ethylacetátem jako elučního činidla; získá se bicyklo[4,3,0]nonan-7(8)-on-3-ol (10 g).

K roztoku posléze uvedené sloučeniny v benzenu (50 ml) se přidá bezvodý ethylen-glykol (5,2 g) a kyselina p-toluensulfonová (0,62 g) a směs se zahřívá k varu za oddestilování vznikající vody. Po 14 hodinách se přidá pyridin (2 ml), roztok se ochladí, promyje vodou, 2% roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného do neutrální reakce. Po oddestilování rozpouštědla se získá bicyklo[4,3,0]nonan-7(8)-on-3-hydroxy-7,7(8,8)-ethylendioxid, olej, IC (film) 3400 cm^{-1} , M^+ 198 m/e.

Příklad 39

Zmýdlením methylesteru kyseliny d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylendioxid-2-exo-karboxylové (4,5 gramu) působením 2% roztoku uhličitanu draselného v 80% vodném methanolu se získá odpovídající volná kyselina (4,2 g). K roztoku uvedené volné kyseliny (4,2 g) v acetonitrilu (120 ml) se přidá d-(+)-efedrin (2,3 g) a směs se nechá stát 4 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučená sůl (2,8 g) se překrystalizuje znovu z acetonitrilu; získá se 2,15 g d-(+)-efedriniové soli-ethylenkyseliny (+)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylendioxid-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxylové. Všechny matečné louhy se spojí, rozpouštědlo se oddestiluje, odparek se rozpustí ve vodě a roztok se zalkalizuje 1 N hydroxidem sodným na pH 12 až 13; d-(+)-efedrin se vyjme do etheru, alkalický vodný podíl se okyslí na pH 5 a vytřepe do ethylacetátu. Ze spojených organických extraktů se oddestiluje rozpouštědlo, odparek se rozpustí v acetonitrilu a za použití (—)-efedrinu se opakuje shora uvede-

ný postup štěpení; získá se l-(—)-efedriniová sůl kyseliny (—)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylendioxid-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxylové. Každá z uvedených solí se jednotlivě rozpustí ve vodě, roztok se zalkalizuje hydroxidem sodným, opticky aktivní báze se zregeneruje vytřepáním do etheru, vodný alkalický podíl se okyslí na pH 5 až 5,1 a opticky aktivní kyselina se vyextrahuje do ethylacetátu. Získá se kyselina (+)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylendioxid-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxylová a kyselina (—)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-8,8-ethylendioxid-3-endo-hydroxy-2-exo-karboxylová.

Uvedené opticky aktivní kyseliny se přivedou působením diazomethanu na odpovídající methylestery.

Příklad 40

Roztok 26 g d,l-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-2-exo-methoxykarbonyl-7-on-7,7-ethylendioxydu v acetonu (100 ml) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem s 2 N kyselinou sírovou (20 ml) po dobu 4 hodin. Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku a vodný podíl se vyextrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se 21,2 g d,l-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-2-exo-methoxykarbonyl-7-onu. K roztoku získaného ketonu v bezvodém acetonitrilu (250 ml) se přidá d,l-fenyl-1-ethylamin (12,1 g) a pak se pomalu, během 30 minut, oddestiluje 50 ml rozpouštědla. Směs se pomalu ochladí na teplotu místnosti a vyloučená Schiffova báze se odfiltruje; získá se 12,12 g (+)-3-endo-hydroxy-7,7-(1'-fenyl-1'-ethylidenimino)-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[4,3,0]nonanu. Matečné louhy se dále zahustí a získá se 6 g racemického materiálu. Dalším zahuštěním matečných louhů až na objem 80 ml se získá 11,42 g (—)-endo-hydroxy-7,7-(1'-fenyl-1'-ethylidenimino)-2-exo-methoxykarbonyl-bicyklo[4,3,0]nonanu.

Získané Schiffovy báze se každá separátně rozštěpí na opticky aktivní keton rozpuštěním v methanoličké 2 N kyselině sírové (200 ml) a refluxováním roztoku po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, produkt se vyjme do ethylacetátu, spojené organické extrakty se promyjí do neutrálního tlaku. Získá se

8,1 g (+)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-2-exo-methoxykarbonyl-7-onu a

7,2 g (—)-3-endo-hydroxy-bicyklo[4,3,0]nonan-2-exo-methoxykarbonyl-7-onu.

Uvedeným způsobem se všechny ethylen-dioxidy esterů kyselin bicyklo-β-hydroxy-karboxylových popsané v příkladu 28 po-

drobí optickému štěpení a získají se tyto 3-endo-hydroxyalkoholy:

- (+)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-2-exo-karboxymethylesteru,
- (+)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-2-exo-karboxymethylesteru,
- (+)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-2-exo-karboxymethylesteru,
- (+)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-2-exo-karboxymethylesteru,
- (+)-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-2-exo-karboxymethylesteru,
- (-)-bicyklo[3,2,0]heptan-6-on-2-exo-karboxymethylesteru,
- (-)-bicyklo[3,2,0]heptan-7-on-2-exo-karboxymethylesteru,
- (-)-bicyklo[4,3,0]nonan-7-on-2-exo-karboxymethylesteru,
- (-)-bicyklo[4,3,0]nonan-8-on-2-exo-karboxymethylesteru,
- (-)-bicyklo[5,3,0]dekan-8-on-2-exo-karboxymethylesteru.

Způsobem popsaným v příkladu 27 se shora uvedené ketony převedou na odpovídající ethylendioxydy

Příklad 41

Za míchání a vnějšího chlazení, aby se reakční teplota udržela na 20 až 22 °C, se postupně přidá dicyklohexylkarbodiimid (12,7 g), pyridin (1,65 ml) a kyselina trifluoroctová (0,83 ml) k roztoku 3-THP-etheru 7,7-ethylendioxydu 2-exo-hydroxymethyl-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu ve směsi benzen s DMSO 75 : 25 (80 ml). Reakční směs se zředí benzenem (50 ml), zfiltruje, promyje vodou do neutrální reakce a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří na malý objem (30 ml) a tento roztok se za míchání přidá k roztoku fosfonátu sodného připraveného přidáním roztoku 2-oxo-oktyl-dimethylfosfonátu (10,8 gramu) v benzenu (30 ml) k suspenzi 80% hydridu sodného (1,35 g) v benzenu (125 ml). Po 15 minutách je reakce dokončena a reakční směs se zahřívá s kyselinou octovou (6 ml), promyje vodou do neutrální reakce, vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za vakua do sucha, odparek se chromatografuje na silikagelu. Za použití n-hexanu s ethylacetátem (80 : 20) jako elučního činidla se získá jako žlutý olej 3-THP-ether 7,7-ethylendioxydu 2-exo-(3'-oxo-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu (12,7 g),

IČ (čisté) ν cm⁻¹:

2970, 1690, 1670, 1625,

NMR (CDCl₃) δ :

0,88 (3H, t),
4,60—4,75 (1H, m),
6,18—6,20 (1H, d),
6,79—6,89 (1H, dd).

K roztoku této sloučeniny v suchém pyridinu (100 ml) se za míchání přidá pyridinbromhydrobromid (24 g). Po 1,30 hodiny se směs zředí 30% vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného (500 ml) a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí a promyjí do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a odpaří za vakua do sucha. Odparek se vyčistí na silikagelu (eluční činidlo hexan s ethyletherem 80 : 20) a získá se 3-THP-ether 7,7-ethylendioxydu 2-exo-(2'-brom-3'-oxo-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-onu (13 g), IČ (čisté) ν cm⁻¹: 2940, 1685, 1610. Roztok získaného bromketonu (12,6 g) v methanolu (32 ml) se přikapává do roztoku borohydridu sodného (4,2 g) v methanolu (65 ml), ochlazeného na -20 °C. Redukce je skončena za 1 hodinu. Reakční směs se pak zředí přebytkem 30% vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí solným roztokem, vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za vakua do sucha. Odparek (12 g) se rozpustí v acetonu (100 ml) a pak se nechá reagovat s 1 N vodným roztokem kyseliny šťavelové (50 ml) po 12 hodin při 40 °C. Po odstranění acetonu při 50 °C za vakua se vodná suspenze extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí solným roztokem, vysuší síranem sodným a po odpaření rozpouštědla se odparek podrobí chromatografii na silikagelu. Za použití n-hexanu s ethylacetátem (50 : 50) se získají tyto ketoalkoholy:

2-exo-(2'-brom-3'-R-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-on (3 g) a

2-exo-(2'-brom-3'-S-hydroxy-non-1'-trans-1'-enyl)-3-endo-hydroxy-bicyklo[3,3,0]oktan-7-on (4,2 g).

Pod atmosférou inertního plynu (N₂) se k roztoku terciárního butylátu draselného (18 g) v bezvodém DMSO (180 ml) přidá 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromid (32,4 g) za vzniku červeného roztoku ylidu. Pak se přidá po 5 minutách roztok shora získaného 3'S alkoholu (4,2 g). Reakční směs se udržuje v atmosféře inertního plynu po 15 hodin za míchání při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí přebytkem 30% vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného ($\approx$ 350 ml) a extrahuje se ethyletherem (5krát 50 ml). Etherické extrakty se spojí, promyjí solným roztokem (15 ml) a pak se extrahují 1 N roztokem hydroxidu sodného (5krát 15 ml) a vodou až do neutrální reakce promývacích vod. Zásadité extrakty se spojí a okyselí na pH a pak se extrahují ethyletherem (3krát 30, 1krát 15, 1krát 10). Tyto organické extrakty se spojí, promyjí solným roztokem, vysuší síranem sodným a

0,90 (3H, t),
4,00 (1H, m),
4,39 (1H, t),
5,30 (1H, t).

Příklad 42

Postupem popsaným v příkladu 41, ale za použití 2-oxo-nonyl-dimethylfosfonátu místo 2-oxo-oktyl-dimethylfosfonátu se získají tyto sloučeniny:

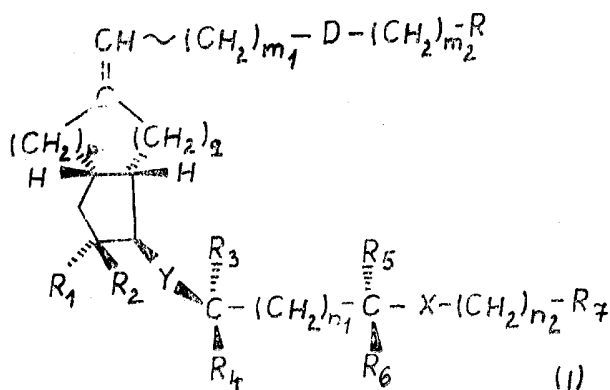
kyselina 5Z-11 α ,15S-dihydroxy-9 α -deoxy-9 α -
-methylen-20-ethylprostacykl-5-en-13-
-inová, m/e 358 [M⁺—H₂O], 340 [M⁺—2
H₂O]; NMR (CDCl₃):
0,88 {3H, t},
2,37 {2H, t},
3,98 {1H, m},
4,40 {1H, t},
5,30 {1H, široké t},
5,98 {3H, široké};

kyselina 5E-11 α ,15S-dihydroxy-9 α -deoxy-9 α -
-methylen-20-ethylprostacykl-5-en-13-
-inová, m/e 358 [M⁺—H₂O], 340 [M⁺—2
H₂O], NMR [CDCl₃]:
0,88 {3H, t},
2,36 {2H, t},
3,98 {1H, m},
4,39 {1H, t},
5,30 {1H, široké t},
5,62 {3H, široké}, a jejich 15R epimery:

kyselina 5Z-11 α ,15R-dihydroxy-9 α -deoxy-9 α -
-methylen-20-ethylprostacykl-5-en-13-
-inová,
m/e 358 [M⁺—H₂O], 340 [M⁺—2 H₂O] a

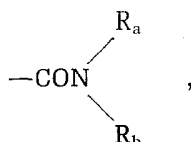
kyselina 5E-11 α ,15R-dihydroxy-9a-deoxy-9a-methylen-20-ethylprostacykl-5-en-13-inová,
m/e 358 [M⁺—H₂O, 340 [M⁺—2 H₂O].

Způsob výroby 9-deoxy-9a-methylenisosterů prostacyklinu PGI₂ obecného vzorce I,

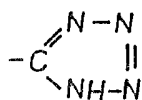


ve kterém

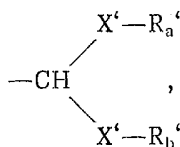
R je substituent ze skupiny zahrnující a) volnou karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu vzorce $-\text{COOR}_9$, kde R_9 značí C_{1-12} alkyl nebo C_{2-12} alkenyl, b) skupinu obecného vzorce $-\text{C}(\text{OR}')_3$, ve kterém každý jednotlivý substituent R' značí nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, c) skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{R}''$, ve kterém R'' představuje hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, d) skupinu obecného vzorce



ve kterém R_a a R_b se volí ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku a fenylovou skupinu, e) kyanovou skupinu, f) zbytek vzorce

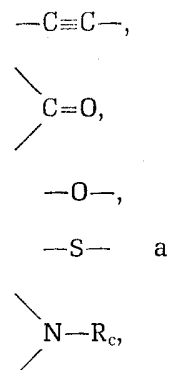
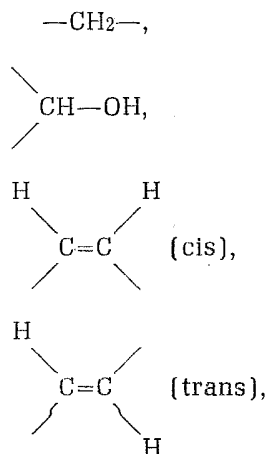


g) skupinu vzorce $-\text{CHO}$, h) zbytek vzorce



ve kterém každý jednotlivý substituent X' značí nezávisle atom kyslíku nebo atom síry a skupiny R_a' a R_b' , které jsou stejné nebo rozdílné, představují alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady rovně probíhající nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 2 až 6 atomy uhlíku,

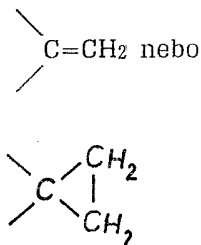
D je substituent ze skupiny zahrnující zbytky vzorců



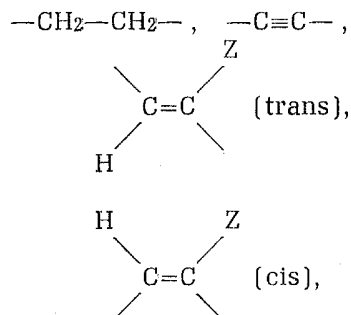
kde R_c představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku,

jeden ze substituentů R_1 , R_2 a nezávisle na nich jeden ze substituentů R_3 , R_4 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinyllovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)- (C_1-C_6) alkylovou skupinu a druhý značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)- (C_1-C_6) alkoxy skupinu, nebo R_1 a R_2 , a nezávisle na nich R_3 a R_4 , tvoří společně oxoskupinu,

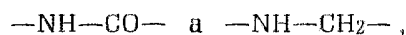
R_5 a R_6 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atom halogenu, nebo R_5 a R_6 spolu s atomem uhlíku, na kterém jsou vázány, tvoří zbytek vzorce



Y představuje skupiny vzorců



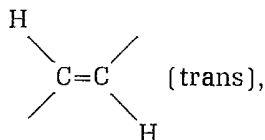
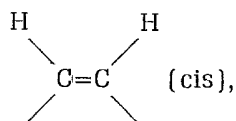
ve kterých Z značí atom vodíku nebo atom halogenu, a dále skupiny vzorců



X značí skupiny vzorců

67

—(CH₂)_{m₃}— ,
ve kterém m₃ je nula nebo 1,



—O—, —S— a N—R_c,

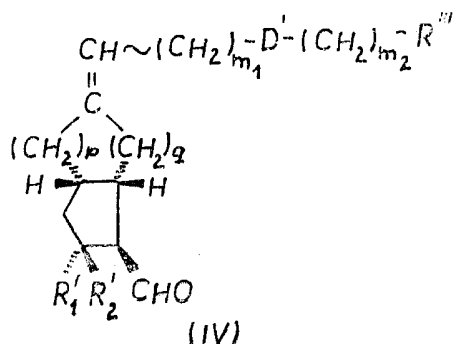
kde R_c má shora uvedený význam,

m₁, m₂, n₁, n₂, které jsou stejné nebo rozdílné, značí nulu nebo celé číslo 1 až 12, přičemž součet m₁ + m₂ nebo n₁ + n₂ je menší nebo rovný 15,

p a q značí jednotlivě nulu nebo celé číslo 1 až 3, přičemž součet p + q je celé číslo 1 až 6, a

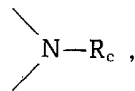
R₇ je substituent ze skupiny zahrnující a') atom vodíku, b') alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, c') monocyklický C₃₋₉cykloalkyl nebo cykloalkenyl, norbornyl nebo adamantyl, popřípadě uvedené skupiny substituované alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, d') fenylovou nebo naftylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou, e') nasyčený nebo nenasycený 5- nebo 6členný heteromonocyklický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom, jímž je atom kyslíku, síry nebo dusíku, a popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

a rovněž laktonů odvozených od sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV,

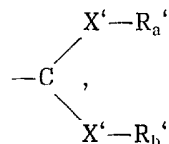


68

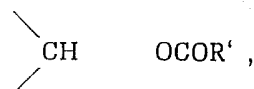
ve kterém R''', m₂, m₁, p, q, R'₁ a R'₂ mají shora uvedený význam, a D' se volí ze skupiny zahrnující a''') —O—, b''') —S—, c''') skupinu obecného vzorce



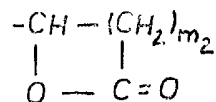
ve kterém R_c má shora uvedený význam, d''') —CH=CH— (cis), e''') —CH=CH— (trans), f''') —C≡C—, g''') zbytek obecného vzorce



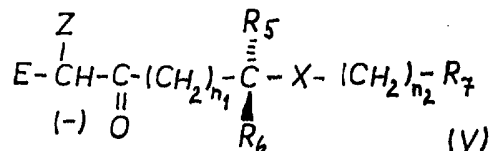
ve kterém X', R_a' a R_b' mají shora uvedený význam, h''') skupinu obecného vzorce



ve kterém R' má shora uvedený význam, i''') —CH₂—, anebo D', R''' a (CH₂)_{m₂} tvoří společně skupinu obecného vzorce

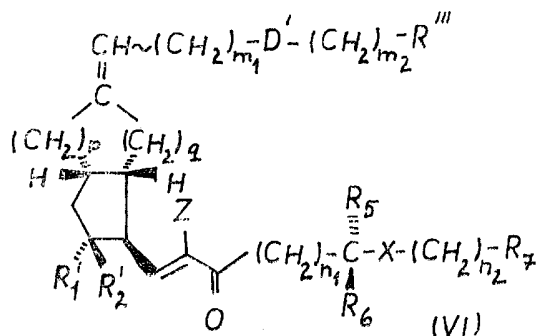


ve kterém m₂ má shora uvedený význam, alkyduje sloučeninou obecného vzorce V,



ve kterém E značí skupinu vzorce

(C₆H₅)₃P— nebo (R_eO)₂P—(O)—, v němž každý jednotlivý substituent R_e značí nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, Z, n₁, R₅, R₆, X, n₂, R₇ mají shora uvedený význam, a ze získané sloučeniny obecného vzorce VI,



ve kterém R'' , m_2 , D' , m_1 , p , q , R_1' , R_2' , Z , n_1 , R_5 , R_6 , X , n_2 , R_7 mají shora uvedený význam, se popřípadě odstraní chránicí skupiny a získá se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z má shora uvedený význam, a R_3 a R_4 tvoří dohromady oxoskupinu,

a/nebo se sloučenina obecného vzorce VI, ve kterém Z značí atom vodíku, nebo sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z atom vodíku a R_3 a R_4 tvoří dohromady oxoskupinu, popřípadě zredukuje, a získá se, po odstranění chránicích skupin, sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a R_3 a R_4 tvoří dohromady oxoskupinu,

a/nebo se popřípadě provede nukleofilní adice na volný karbonyl v postranním ω -řetězci sloučeniny obecného vzorce VI nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CZ}$ (trans), Z má shora uvedený význam a R_3 a R_4 tvoří společně oxoskupinu, a získá se, po odstranění chránicích skupin, sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ nebo $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z má shora uvedený význam a jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí hydroxylovou skupinu a druhý značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkylovou skupinu, a

sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z má shora uvedený význam, jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí hydroxylovou skupinu a druhý představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenyl(nebo naftyl)- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkylovou skupinu a všechny ostatní přítomné hydroxylové skupiny jsou chráněny shora uvedeným způsobem, se popřípadě etherifikuje, a po odstranění chránicích skupin se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí sku-

pinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z má shora uvedený význam a jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxykupinu a druhý představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkylovou skupinu,

a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{CH}=\text{CZ}-$ (trans), Z atom halogenu, jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkylovou skupinu a druhý představuje hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxykupinu, nebo R_3 a R_4 tvoří dohromady oxoskupinu, a všechny přítomné hydroxykupiny, oxoskupiny nebo karboxylové skupiny jsou buď volné, nebo chráněné shora uvedeným způsobem, se dehydrohalogenuje, a po odstranění popřípadě přítomných chránicích skupin se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Y značí skupinu $-\text{C}\equiv\text{C}-$ a jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyl(nebo naftyl)- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkylovou skupinu a druhý představuje hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl(nebo naftyl)- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxykupinu, nebo R_3 a R_4 tvoří společně oxoskupinu,

a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na lakton nebo příslušnou sůl,

a/nebo se popřípadě připraví volná sloučenina obecného vzorce I z její soli,

a/nebo se popřípadě směs isomerních sloučenin obecného vzorce I rozdělí na příslušné individuální isomery.