

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 964

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)
C07D 309/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07D 307/93 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2006-386**
 (22) Přihlášeno: **01.12.2004**
 (30) Právo přednosti: **19.12.2003 GB 2003 0329379**
 (40) Zveřejněno: **15.11.2006**
(Věstník č. 11/2006)
 (47) Uděleno: **13.04.2016**
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: **25.05.2016**
(Věstník č. 21/2016)
 (86) PCT číslo: **PCT/GB2004/005028**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2005/058812**

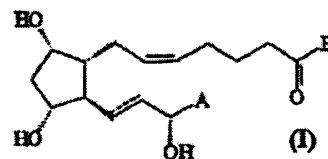
(56) Relevantní dokumenty:

US 2003045571 A.

(73) Majitel patentu:
JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY, London, GB

popsány nové meziprodukty vznikající při tomto způsobu.

(72) Původce:
Derek, Wyndham Clissold, Wokingham, GB
Stuart, Wilbert Craig, Brampton, Ontario L6T 4T4, CA
Rajendrakumar, Reddy Gadikota, Liverpool, NY, US
Min He, Groton 01450, MA, US
Jurjus, Fayez Jurayj, Acton, MA, US
Shahrokh Kazerani, Leominster 01453, MA, US
Erwin Rannala, Douglas, Cork, IE
Pradeep, Kumar Sharma, Westford 01886, MA, US



(74) Zástupce:
Společná advokátní kancelář
Všetečka Zelený Švorčík Kalenský
a partneři, JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2, 120 00
Praha 2

(54) Název vynálezu:
Způsob syntézy prostaglandinů

(57) Anotace:
Je popsán způsob přípravy prostaglandinových sloučenin obecného vzorce I, kde A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C₁-C₆ alkylovou skupinu; C₇-C₁₆ aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C₁-C₆ alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF₃; a skupinu (CH₂)_nOR', kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C₆-C₁₀ aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C₁-C₆ alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF₃; B je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího skupinu OR'' a skupinu NHR'', kde R'' představuje C₁-C₆ alkylovou skupinu; a ----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu. Jsou rovněž

CZ 305964 B6

Způsob syntézy prostaglandinů

Oblast techniky

Předmětný vynález se týká nového způsobu syntézy prostaglandinů a analogů prostaglandinů. Dále se předmětný vynález týká nových syntetických meziproductů, které mohou být použity při syntéze prostaglandinů a analogů prostaglandinů.

Dosavadní stav techniky

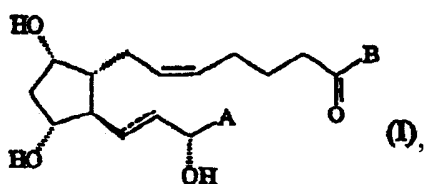
PGF_α prostaglandiny a analogy prostaglandinů obsahují cyklopentylový kruh nesoucí dvě hydroxylové skupiny v cis konfiguraci a dva postranní řetězce v trans konfiguraci. Uvedené postranní řetězce mohou obsahovat dvojné vazby a různé substituenty. Tyto sloučeniny nalézají celou řadu terapeutických využití, například pro léčbu glaukomu a vysokého nitroočního tlaku nebo pro vyvolání a urychlení porodu.

Jsou známy různé způsoby syntézy PGF_α prostaglandinů a analogů prostaglandinů, které byly popsány například v následujících publikacích: Chem. Rev. (1993, ročník 93, strany 1533–1564), WO 02/096 868, WO 02/090 324 a Chinese Journal of Medicinal Chemistry (1998, ročník 36, strany 213–217).

Původci tohoto vynálezu se snažili poskytnout alternativní způsob syntézy PGF_α prostaglandinů a analogů prostaglandinů. V ideálním případě by takováto syntetická cesta měla být obecně použitelná pro syntézu různých prostaglandinových sloučenin a měla by poskytovat produkty ve vysokých výtěžcích.

Podstata vynálezu

V souladu s výše uvedeným je předmětem tohoto vynálezu způsob přípravy prostaglandinových sloučenin obecného vzorce I:



kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C₁–C₆ alkylovou skupinu; C₇–C₁₆ aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C₁–C₆ alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF₃; a skupinu (CH₂)_nOR', kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C₆–C₁₀ aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C₁–C₆ alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF₃;

B je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího skupinu OR'' a skupinu NHR'', kde R'' představuje C₁–C₆ alkylovou skupinu; a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu.

Schéma 1 znázorňuje postup syntézy prostaglandinů obecného vzorce I, při které se vychází z allylcyklopentenonu obecného vzorce X a substituovaného alkenů obecného vzorce IX (kde P je skupina chránící hydroxylovou skupinu):

5

Schéma 1

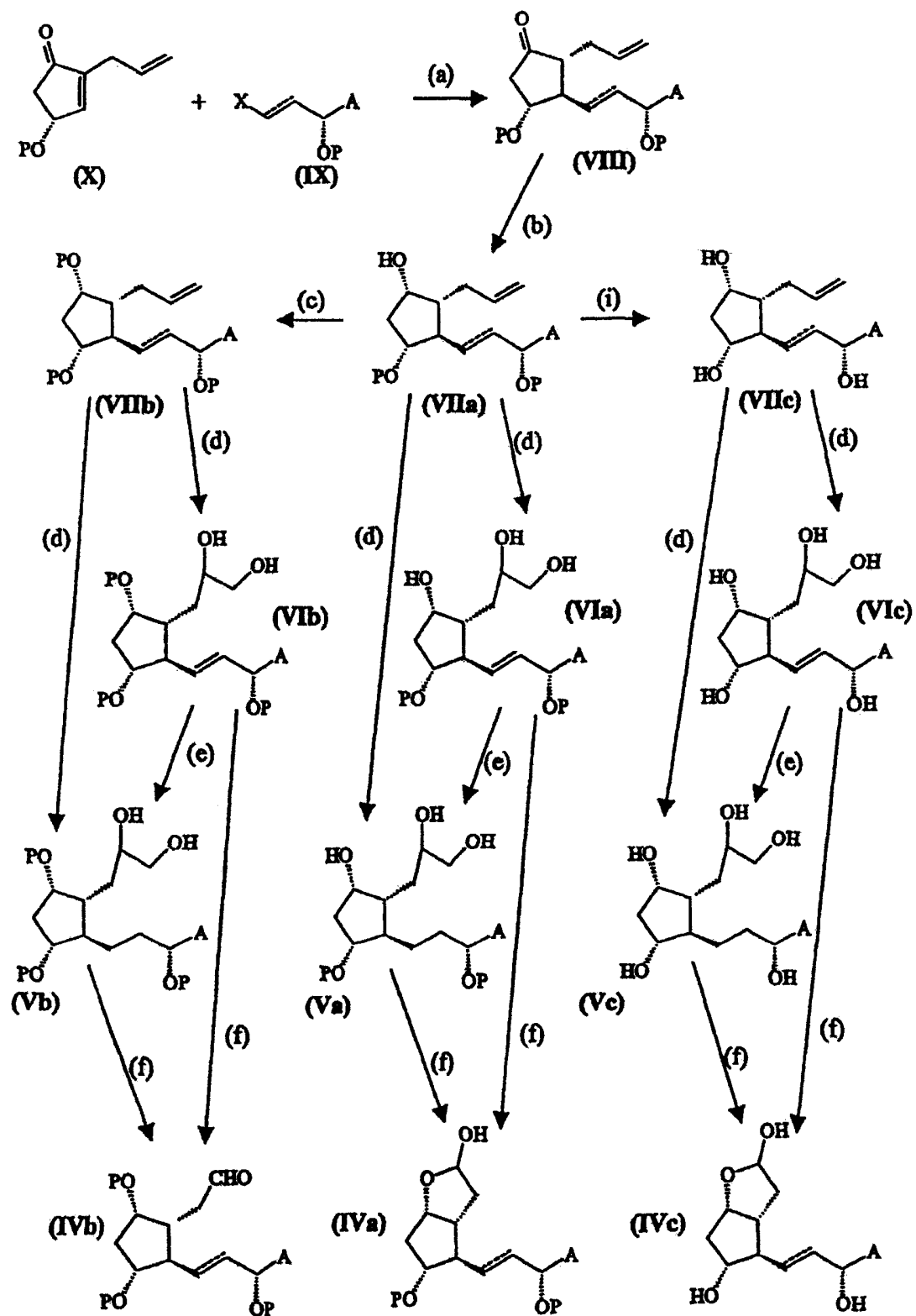
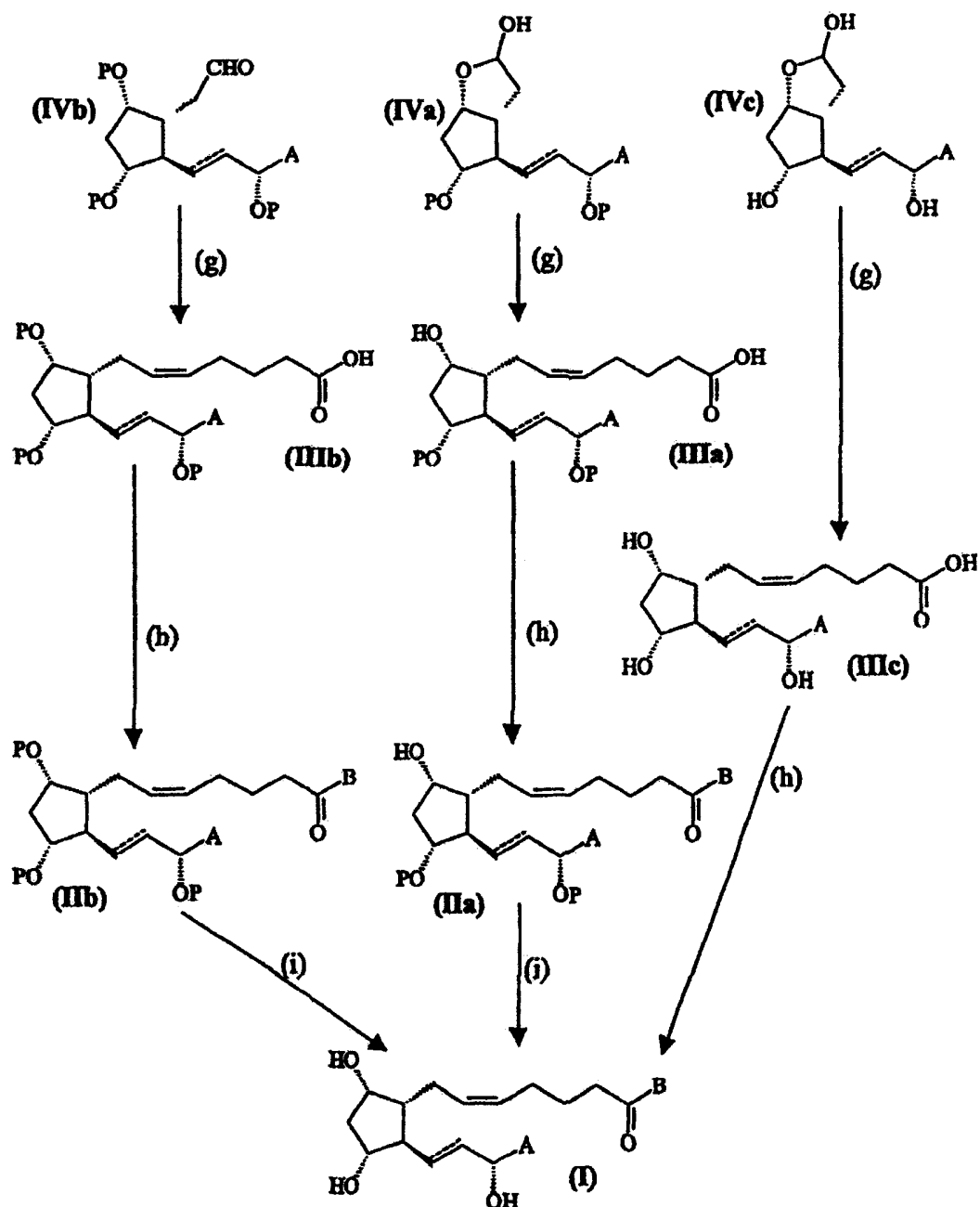


Schéma 1 – pokračování

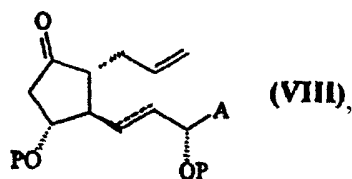


- 5 (a) 1,4 adice kuprátového reakčního činidla vytvořeného ze sloučeniny obecného vzorce (IX); (b) stereoselektivní redukce; (c) ochránění skupinou chránící hydroxylovou skupinu; (d) dihydroxylace; (e) redukce; (f) odštěpení diolu; (g) Wittigova reakce; (h) esterifikace nebo amidace; (i) odchránění.

- 10 Dokumenty JP 59-044336 a JP 57-171965 popisují způsoby syntézy prostaglandinů, při kterých sloučenina obecného vzorce VIIa, kde A je $\text{CR}^1\text{R}^2\text{OR}^3$, ve kterém R^1 je $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ alkylová skupina, R^2 je H nebo methylová skupina a R^3 je H nebo skupina chránící hydroxylovou skupinu, reaguje se sloučeninou síry. Uvedené způsoby nejsou vhodné pro vytváření prostaglandinů, jako jsou latanoprost, bimatoprost a travoprost, jejichž postranní řetězce neobsahují atom síry.

15

Jedním aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VIII:



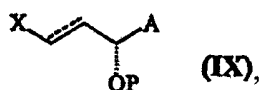
kde

- 5 A je skupina $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ nebo $\text{CH}_2\text{OR}'''$, kde R''' je fenylová skupina, která je v meta poloze substituovaná skupinou CF_3 ;

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu a

- 10 ----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

při kterém sloučenina obecného vzorce IX:



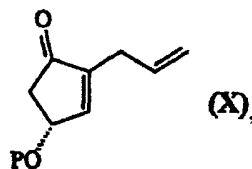
15

kde

A, P a ----- mají shora definovaný význam a

- 20 X je odstupující skupina,

reaguje za vzniku kuprátového reakčního činidla, které je podrobeno 1,4 adiční reakci se sloučeninou obecného vzorce X:



25

kde P má shora uvedený význam.

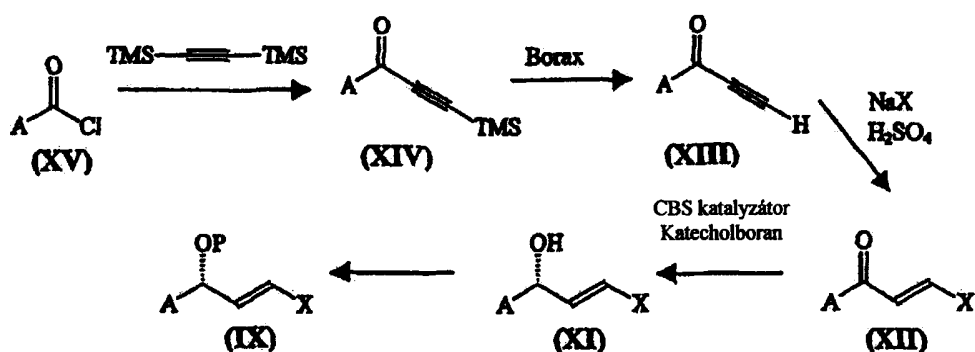
- 30 Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránící skupinu. Výhodně představuje P THP chránící skupinu. Skupina X vhodně představuje atom halogenu, výhodně pak atom jodu.

- 35 Způsoby vytváření vhodných kuprátových reakčních činidel ze sloučenin obecného vzorce IX jsou odborníkovi v daném oboru dobře známe. Tak například, sloučeniny, ve kterých X představuje atom jodu, mohou po dobu 1 hodiny reagovat s lithiováním alkanem, např. $n\text{-BuLi}$, v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran (THF) nebo terc. butylmethylether (TBME), při teplotě -78°C . Následně se do reakční směsi přidávají kyanid měďný a methyllithium a teplota směsi se během 45 minut ponechá vystoupat na 0°C . V reakční směsi dojde k vytvoření kuprátového reakčního činidla. Do uvedené reakční směsi se může přidat, výhodně při teplotě -78°C , cyklopentenon
- 40 obecného vzorce X a uvedené kuprátové reakční činidlo podstupuje 1,4 adici se sloučeninou obecného vzorce X, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII.

Sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterých ----- představuje dvojnou vazbu a X je atom halogenu, se mohou připravovat způsobem zahrnujícím následující stupně:

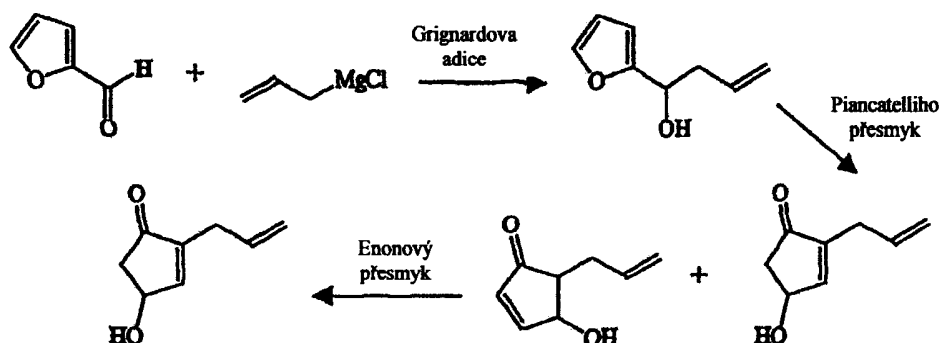
45

- a) reakci chloridu kyseliny obecného vzorce XV s bis(tri-alkylsilyl)acetylenem za vzniku acetylenu obecného vzorce XIV;
- b) reakci acetylenu obecného vzorce XIV se slabou bází za vzniku acetylenu obecného vzorce XIII;
- c) hydrohalogenaci acetylenu obecného vzorce XIII za vzniku vinylhalogenidu obecného vzorce XII;
- d) stereoselektivní redukci prochirální ketoskupiny ve vinylhalogenidu obecného vzorce XII za vzniku vinylhalogenidu obecného vzorce XI; a
- e) ochránění hydroxylové skupiny ve vinylhalogenidu obecného vzorce XI.
- Výhodná reakční činidla, která se používají ve výše uvedených reakčních stupních, jsou uvedena na následujícím reakčním schématu:



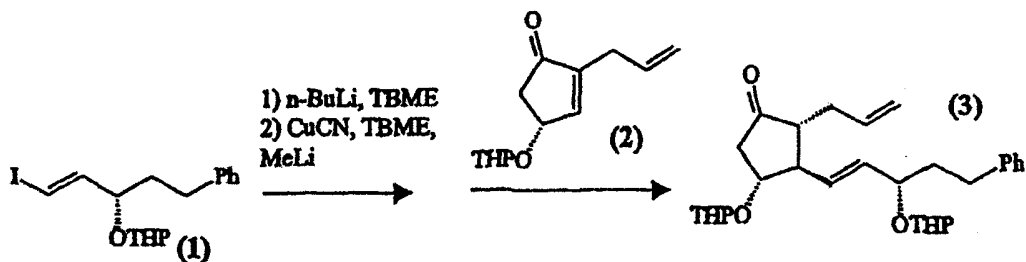
- Způsoby syntézy sloučenin obecného vzorce IX, ve kterém ----- představuje jednoduchou vazbu, jsou popsány v dokumentu WO 02/90 324.

Cyklopentenony obecného vzorce X se mohou připravovat ze snadno dostupných výchozích sloučenin, jako jsou allylmagnesiumchlorid a 2-furaldehyd:

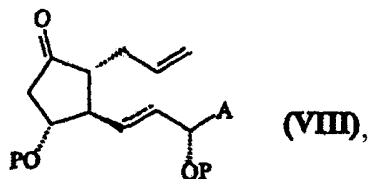


- Vzniklý racemický cyklopentenon se může štěpit pomocí standardních postupů, přičemž hydroxylová skupina by měla být ochráněna. Další způsoby přípravy cyklopentenonů obecného vzorce X jsou popsány v evropském patentu číslo EP 0 115 680.

Ve výhodném provedení tohoto vynálezu představuje A skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu, P je THP a X je atom jodu:

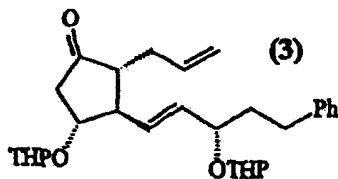


V dalším aspektu se předmětný vynález týká sloučenin obecného vzorce VIII:

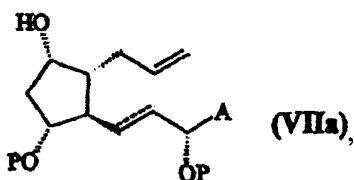


kde A, P a ----- mají shora definovaný význam.

Ve výhodném provedení se předmětný vynález týká sloučeniny obecného vzorce VIII, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, ----- představuje dvojnou vazbu a P je THP skupina:



V dalším aspektu se předmětný vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce VIIa:



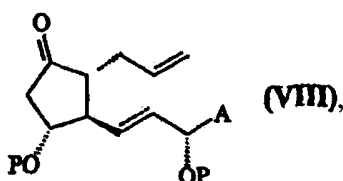
kde

A je skupina $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ nebo $\text{CH}_2\text{OR}''$, kde R'' představuje fenylovou skupinu, která je v meta poloze substituovaná skupinou CF_3 ;

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

při kterém je sloučenina obecného vzorce VIII:



kde

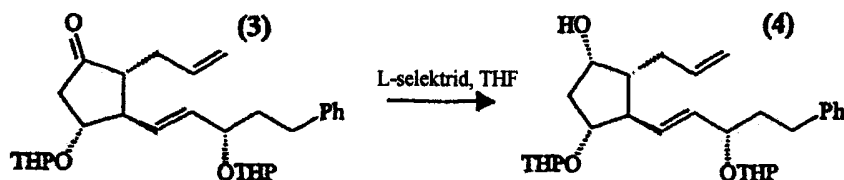
A, P a ----- mají shora definovaný význam

5 podrobena selektivní redukci.

Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránicí skupinu. Výhodně skupina P představuje THP chránicí skupinu.

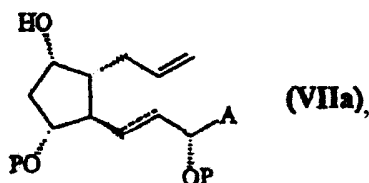
10 Vhodná reakční činidla pro provedení uvedené selektivní redukce jsou zkušenému odborníkovi dobře známá. Výhodně se uvedený keton selektivně redukuje pomocí L-selektidu v tetrahydrofuranu (THF) při teplotě -78°C .

15 Ve výhodném provedení představuje A skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, ----- představuje dvojnou vazbu a P je THP skupina:



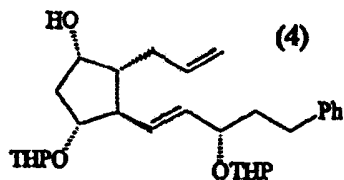
V dalším aspektu se tento vynález týká sloučenin obecného vzorce VIIa:

20

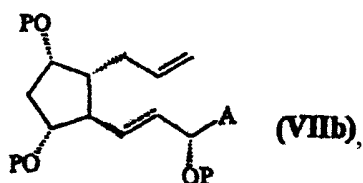


kde A, P a ----- mají výše uvedené významy.

25 Ve výhodném provedení se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce VIIa, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, ----- představuje dvojnou vazbu a P je THP skupina:



30 V dalším aspektu se předmětný vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce VIIb:



kde

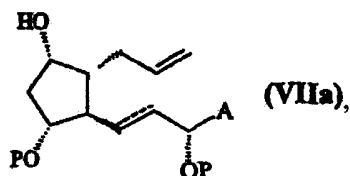
A je skupina $(CH_2)_2Ph$ nebo CH_2OR''' , kde R''' představuje fenylovou skupinu, která je v meta poloze substituovaná skupinou CF_3 ;

5 P je skupina chránící hydroxylovou skupinu a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

při kterém se sloučenina obecného vzorce VIIa:

10



kde

15 A, P a ----- mají shora definovaný význam

chrání skupinou chránící hydroxylovou skupinu.

Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránící skupinu. Výhodně skupina P představuje THP chránící skupinu.

20

Způsoby chránění hydroxylových skupin jsou zkušenému odborníkovi dobře známe. Pokud P představuje THP skupinu, je možné hydroxylovou skupinu ochránit reakcí s 2,3-dihydro-4H-pyranem (DHP) a pyridinium-p-toluensulfonátem (PPTS) v dichlormethanu (DCM) při teplotě místnosti.

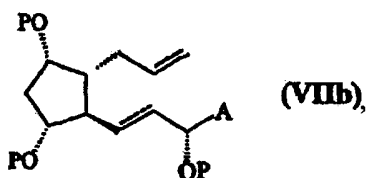
25

Ve výhodném provedení představuje A skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu a P je THP skupina:



30

V dalším aspektu se tento vynález týká sloučenin obecného vzorce VIIb:

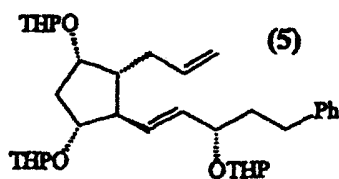


35

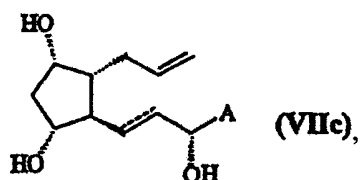
kde A, P a ----- mají výše uvedené významy.

Ve výhodném provedení se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce (VIIb), ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu a P je THP skupina:

40



V dalším aspektu se předmětný vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce VIIc:

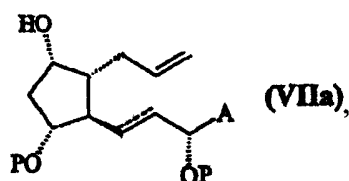


kde

A je skupina $(CH_2)_2Ph$ nebo CH_2OR''' , kde R''' představuje fenylovou skupinu, která je v meta poloze substituovaná skupinou CF_3 ; a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

při kterém se sloučenina obecného vzorce VIIa:



kde

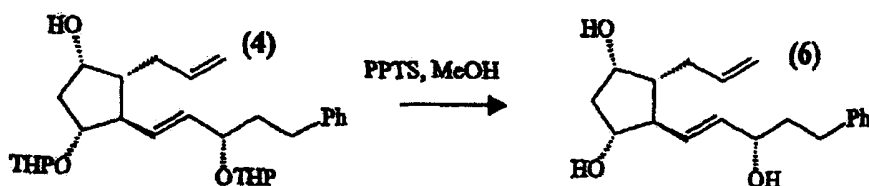
A, P a ----- mají shora definovaný význam

odchraňuje.

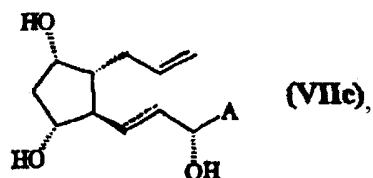
Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránicí skupinu. Výhodně skupina P představuje THP chránicí skupinu.

Způsoby ochrany chráněných hydroxylových skupin jsou zkušenému odborníkovi dobře známy. Pokud P představuje THP skupinu, je možné skupinu chránicí hydroxylovou skupinu odstranit reakcí s pyridinium-toluensulfonátem (PPTS) v methanolu.

Ve výhodném provedení vynálezu představuje A skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ----- představuje dvojnou vazbu:

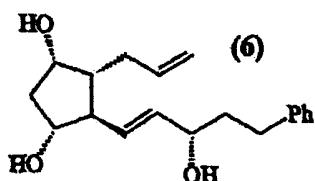


V dalším aspektu se předmětný vynález týká sloučenin obecného vzorce VIIc:

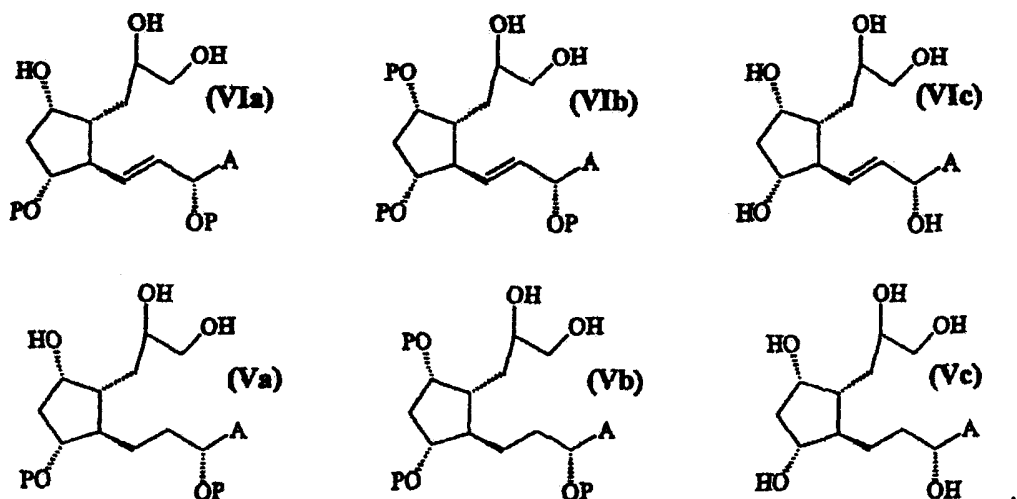


kde A a ----- mají výše definovaný význam.

- 5 Ve výhodném provedení se předmětný vynález týká sloučeniny obecného vzorce VIIc, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ----- představuje dvojnou vazbu:



- 10 V dalším aspektu se tento vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce VIa, VIb, VIc, Va, Vb nebo Vc:



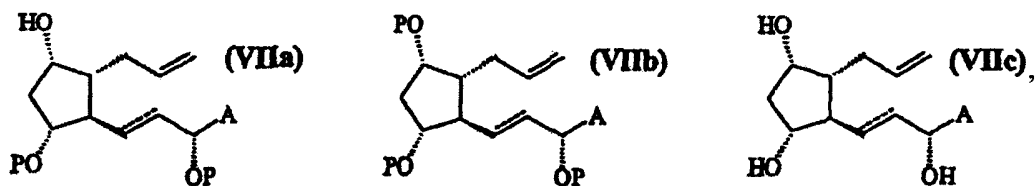
- 15 kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ;
 20 a skupinu $(CH_2)_nOR'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C_6-C_{10} aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu;

25

při kterém se sloučenina obecného vzorce VIIa, sloučenina obecného vzorce VIIb nebo sloučenina obecného vzorce VIIc:



kde

5 A a P mají výše uvedené významy a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu,

podrobuje dihydroxylaci.

10

Pokud sloučenina obecného vzorce VIIa, VIIb nebo VIIc obsahuje více než jednu dvojnou vazbu, pak uvedená dihydroxylace probíhá na koncové dvojně vazbě.

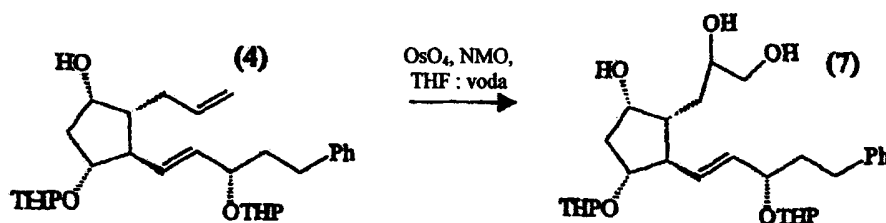
15

Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránicí skupinu. Výhodně P představuje THP chránicí skupinu.

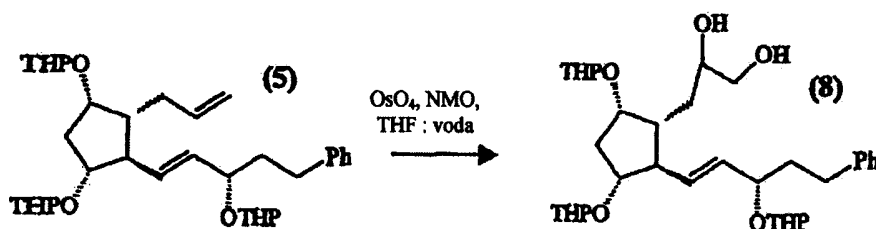
Vhodné způsoby dihydroxylace dvojných vazeb jsou odborníkovi v daném oboru dobře známy. Výhodně používaným reakčním činidlem je N-methylmorfolin-N-oxid (NMO) v přítomnosti katalytického množství oxidu osmičelého. Jako rozpouštědlo se výhodně používá směs tetrahydrofuranu (THF) a vody (4:1). Uvedená reakce se výhodně provádí při teplotě v rozmezí od -10 do -4 °C.

20 Ve výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ----- představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce VIIa reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIa:

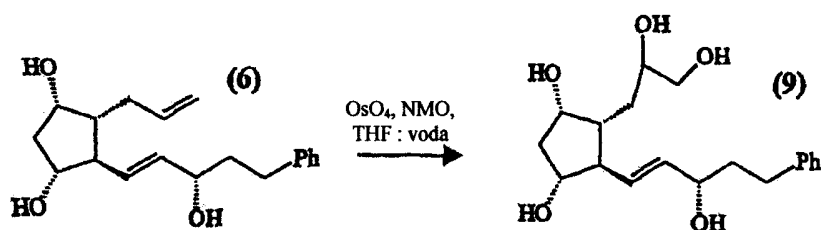
25



30 Ve druhém výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ----- představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce VIIb reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIb:

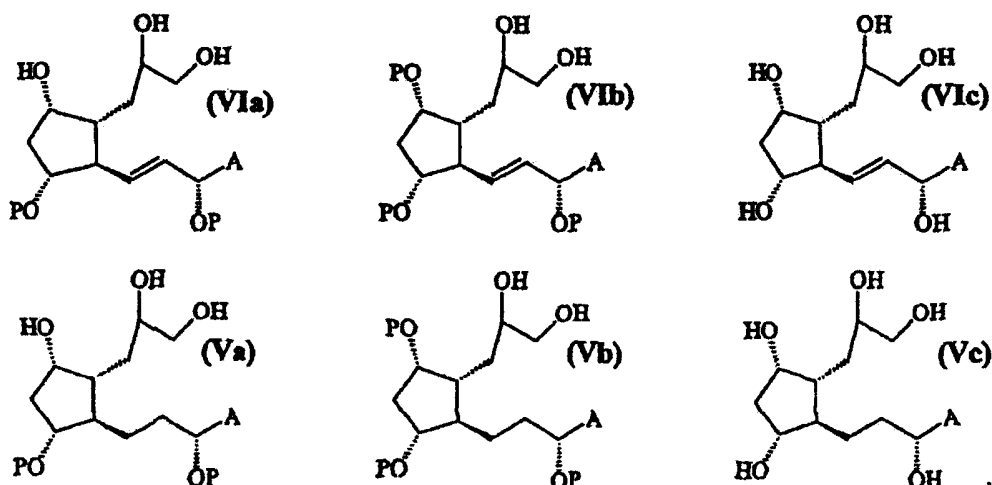


35 Ve třetím výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce VIIc reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIc:



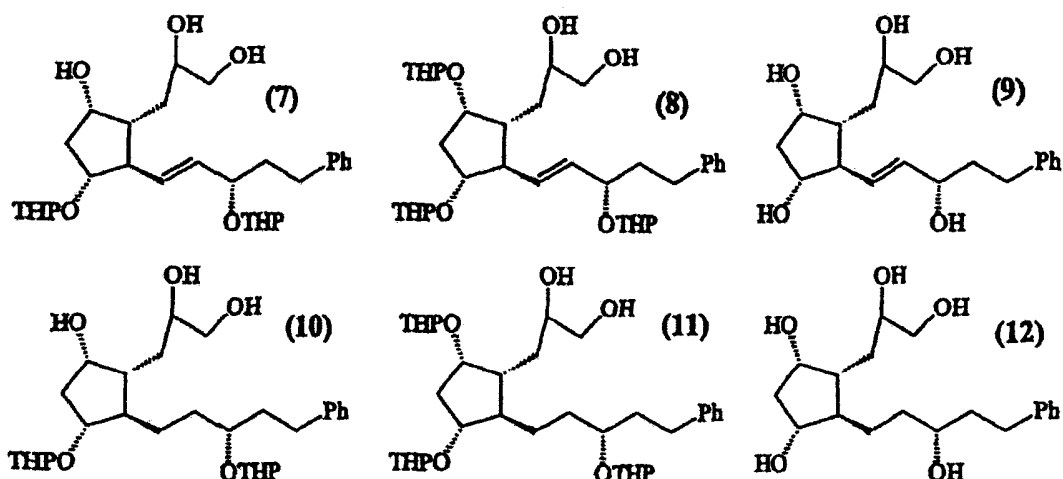
Dalším aspektem tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecných vzorců VIa, VIb, VIc, Va, Vb a Vc:

5



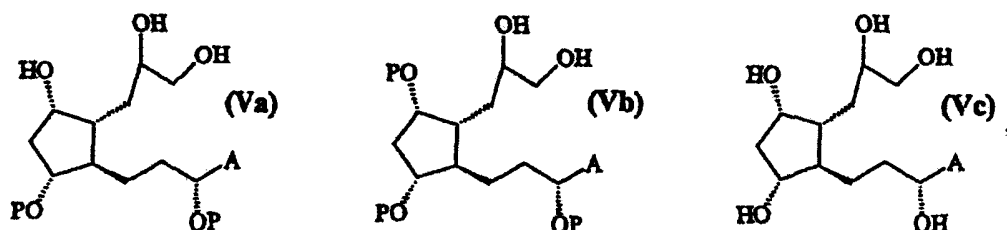
kde A a P mají výše definovaný význam.

- 10 Ve výhodném provedení se předmětný vynález týká sloučenin obecných vzorců VIa, VIb, Va a Vb, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ a P představuje THP skupinu, a sloučenin obecných vzorců VIc a Vc, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$:



15

V dalším aspektu se tento vynález týká způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce Va, Vb nebo Vc:

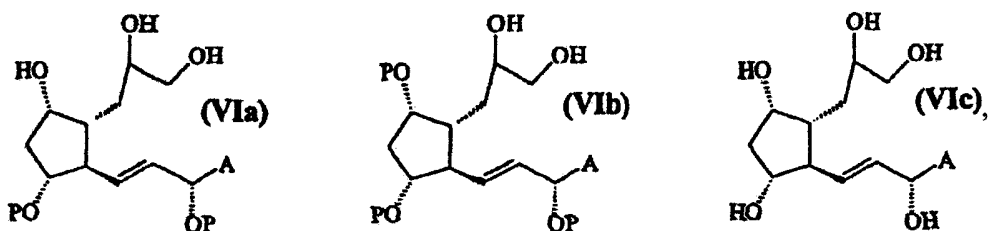


kde

- 5 A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je arylová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(CH_2)_nOR'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C_6-C_{10} arylovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu;

- 15 při kterém je sloučenina obecného vzorce VIa, sloučenina obecného vzorce VIb nebo sloučenina obecného vzorce VIc:



kde A a P mají shora uvedený význam,

20

podrobena redukci dvojně vazby.

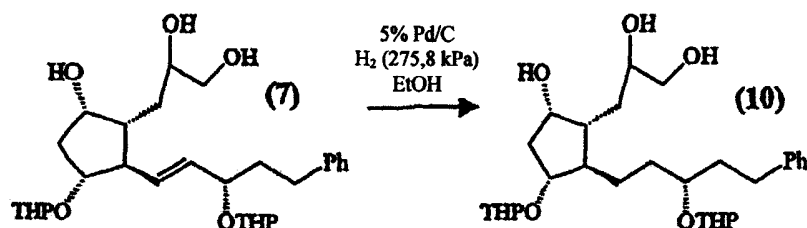
Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránící skupinu. Výhodně představuje P THP chránící skupinu.

25

Vhodné způsoby redukce dvojných vazeb jsou zkušenému odborníkovi dobře známe. Při výhodném způsobu se uvedená dvojná vazba hydrogenuje, např. zaváděním vodíku při tlaku 275,8 kPa (40 psi) do reakční směsi, která obsahuje katalyzátor, jímž je 5% Pd na aktivním uhlí, přičemž tato reakce se provádí v ethanolu jakožto rozpouštědlo.

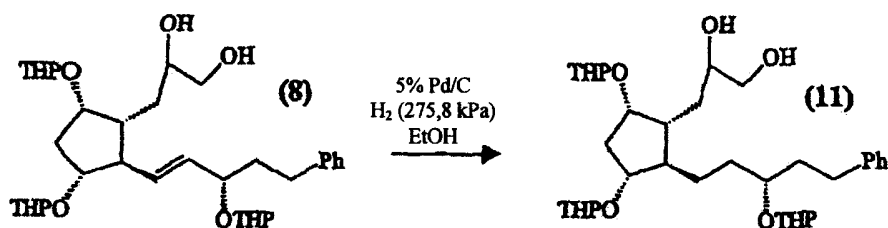
30

Ve výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a sloučenina obecného vzorce VIa reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce Va:

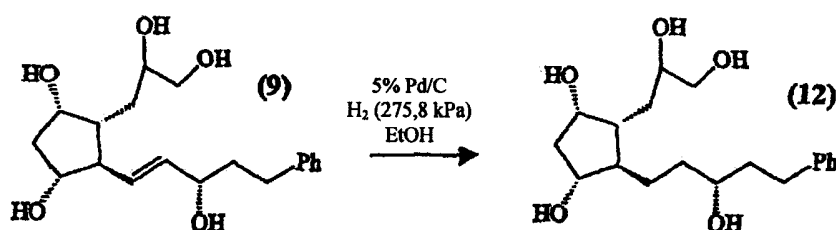


35

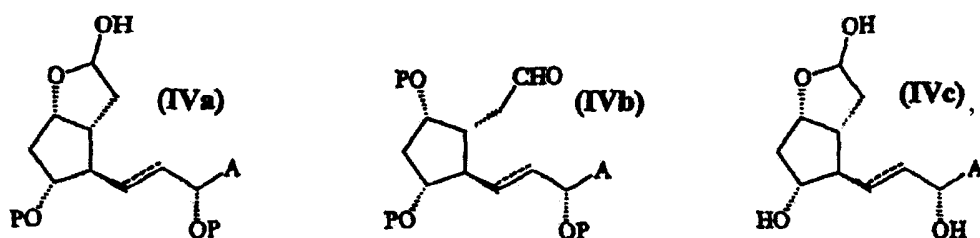
Ve druhém výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a sloučenina obecného vzorce VIb reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce Vb:



Ve třetím výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a sloučenina obecného vzorce VIc reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce Vc:



V dalším aspektu se tento vynález týká způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce IVa, IVb nebo IVc:



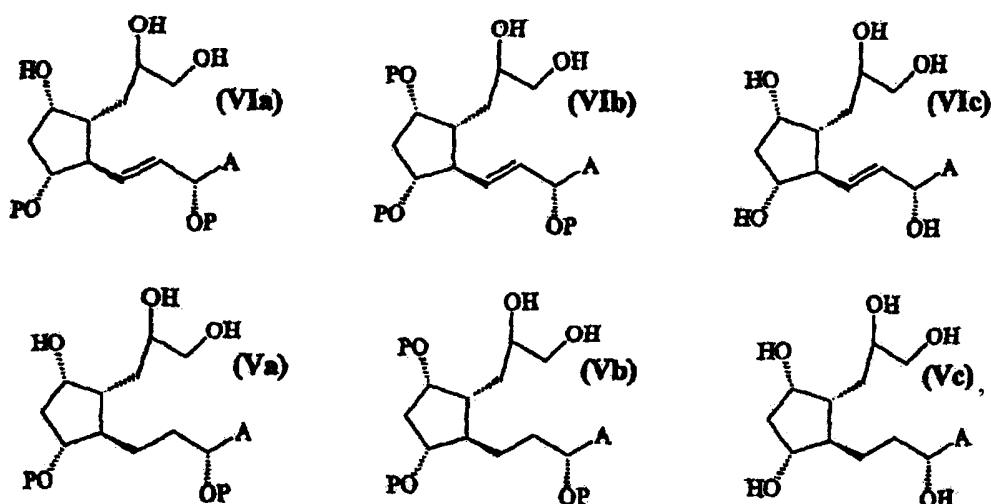
kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(CH_2)_nOR'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C_6-C_{10} aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ;

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu; a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

při kterém je sloučenina obecného vzorce VIa, Va, VIb, Vb, VIc nebo Vc:



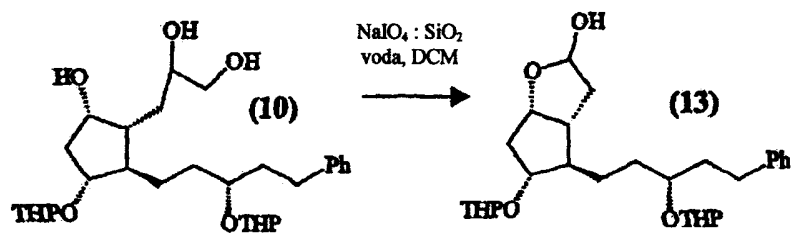
kde A a P mají shora uvedený význam,

- 5 podrobena reakci, při níž dochází k odštěpení diolu.

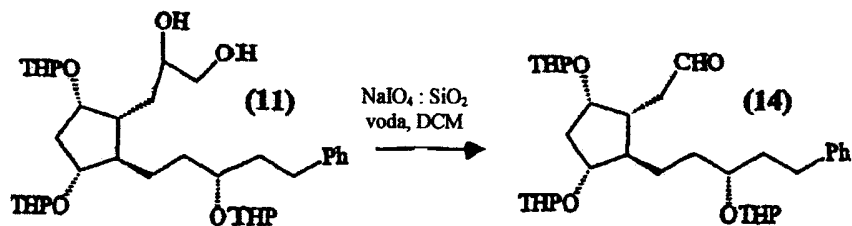
Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránicí skupinu. Výhodně představuje P THP chránicí skupinu.

- 10 Vhodné způsoby odštěpení diolu jsou zkušenému odborníkovi dobře známe. Při výhodném způsobu se používají dva ekvivalenty směsi jodistanu sodného a oxidu křemičitého v poměru 1:1. Jako rozpouštědlo se vhodně používá směs vody a dichlormethanu.

- 15 Ve výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a sloučenina obecného vzorce Va reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IVa:

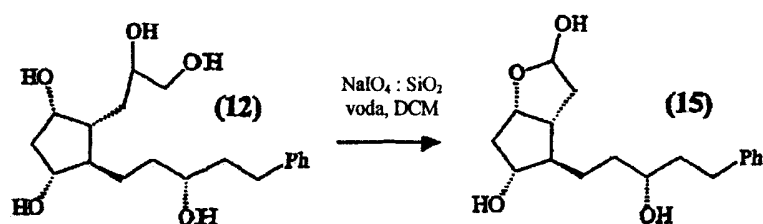


- 20 Ve druhém výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a sloučenina obecného vzorce Vb reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IVb:

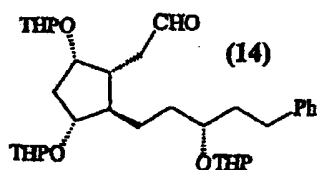


25

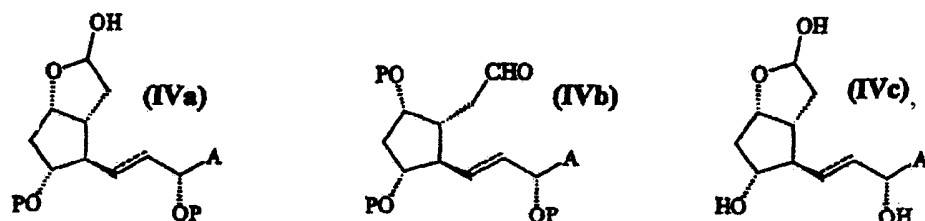
Ve třetím výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje jednoduchou vazbu a sloučenina obecného vzorce Vc reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IVc:



V dalším aspektu se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce IVb, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu:



Sloučeniny obecných vzorců IVa, IVb nebo IVc:



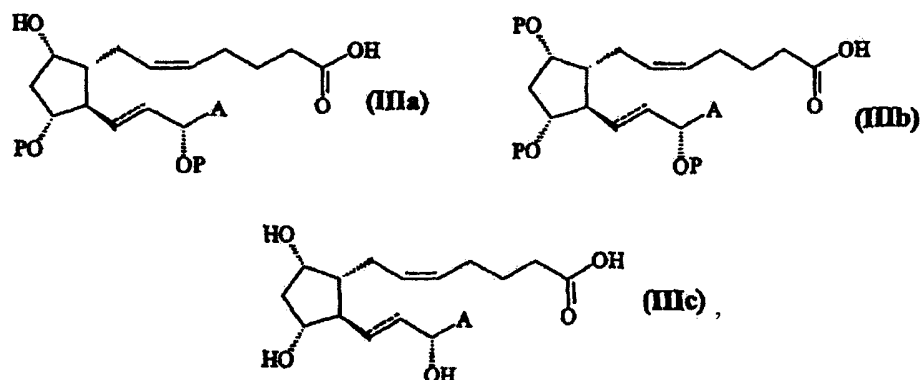
kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylovou skupinu; $\text{C}_7\text{--C}_{16}$ aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(\text{CH}_2)_n\text{OR}'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ;

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu; a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

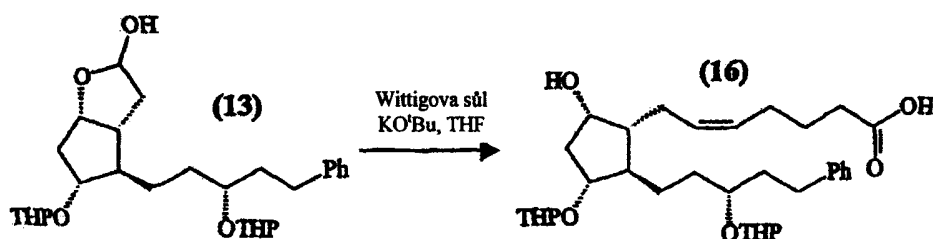
mohou reagovat s Wittigovými reakčními činidly za vzniku sloučenin obecných vzorců IIIa, IIIb a IIIc:



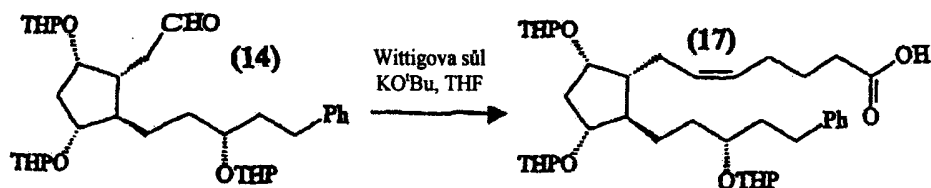
kde A, P a ----- mají shora uvedený význam.

- 5 Vhodná Wittigova reakční činidla budou odborníkovi v dané oblasti techniky dobře známa. Výhodným Wittigovým reakčním činidlem je (4-karboxybutyl)trifenylfosfoniumbromid, přičemž toto činidlo reaguje se sloučeninou obecného vzorce IVa, IVb nebo IVc a terc-butoxidem draselným v tetrahydrofuranu (THF) při teplotě 0 °C.

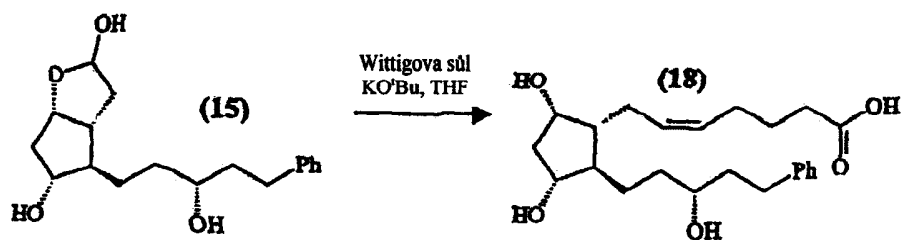
- 10 Například sloučenina obecného vzorce IVa, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa:



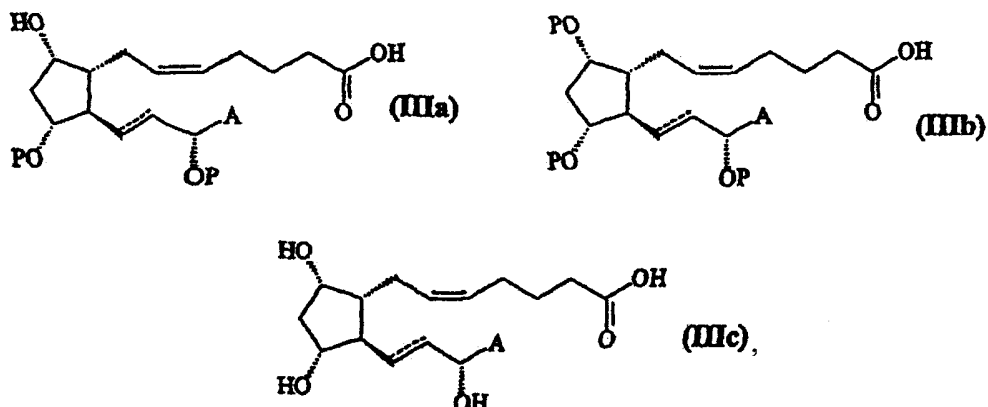
- 15 Podle druhého příkladu reaguje sloučenina obecného vzorce IVb, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIb:



- 20 Podle třetího příkladu reaguje sloučenina obecného vzorce IVc, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ----- představuje jednoduchou vazbu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIc:



- 25 Sloučenina obecných vzorců IIIa, IIIb nebo IIIc:



kde

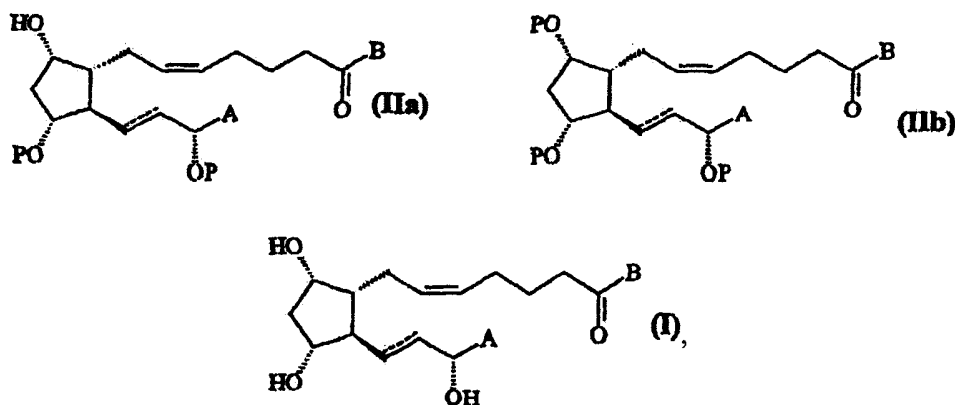
- 5 A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(CH_2)_nOR'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C_6-C_{10} aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ;

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu; a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

15

mohou být esterifikovány nebo amidovány za vzniku sloučenin obecných vzorců IIa, IIb a I:

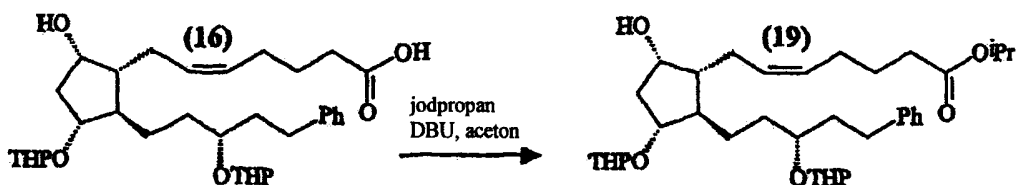


- 20 kde A, P a ----- mají shora uvedený význam a

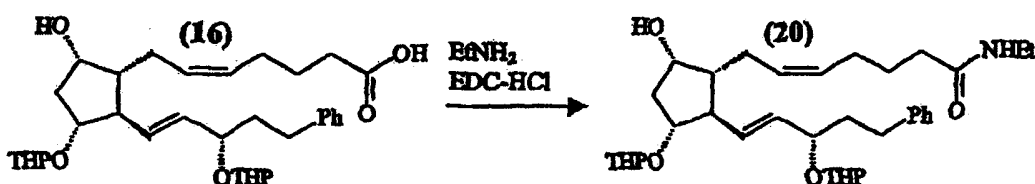
B je vybrané ze skupiny zahrnující skupinu OR'' a skupinu NHR'' , kde R'' představuje C_1-C_6 alkyl.

- 25 Vhodná esterifikační/amidační reakční činidla budou odborníkovi v dané oblasti techniky dobře známa. Výhodným esterifikačním reakčním činidlem je 2-jodpropan (isopropyljodid), přičemž reakční směs dále obsahuje bázi, jako je 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU). Jako rozpouštědlo se vhodně používá aceton: Výhodným amidačním reakčním činidlem je ethylamin ($EtNH_2$), přičemž reakční směs vhodně dále obsahuje hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC-HCl). Amidace je rovněž možné dosáhnout pomocí vícestupňového postupu, při kterém se sloučenina obecného vzorce IIIa, IIIb nebo IIIc nejprve esterifikuje a poté se vzniklý produkt vystaví působení amidačního reakčního činidla, jako je ethylamin.
- 30

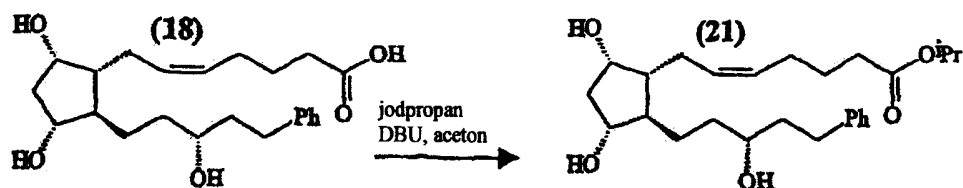
Například sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu, se esterifikuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIa:



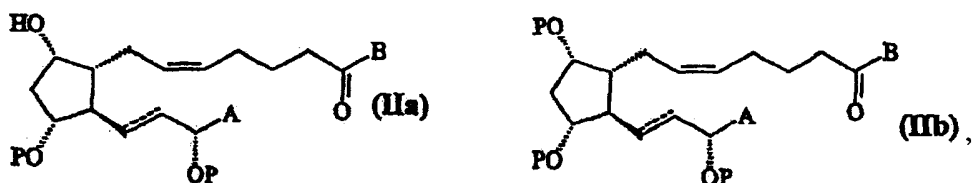
Podle druhého příkladu se sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu, amiduje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIa:



Podle třetího příkladu se sloučenina obecného vzorce IIIc, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ----- představuje jednoduchou vazbu, esterifikuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, která je všeobecně známá pod označením latanoprost:



Sloučeniny obecných vzorců IIa nebo IIc:



kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(CH_2)_nOR'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C_6-C_{10} aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ;

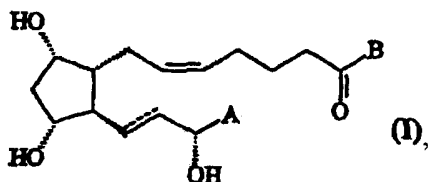
P je skupina chránící hydroxylovou skupinu;

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu; a

B je vybrané ze skupiny zahrnující skupinu OR" a skupinu NHR", kde R" představuje C₁–C₆ alkyl,

mohou být ochráněny za vzniku sloučenin obecného vzorce I

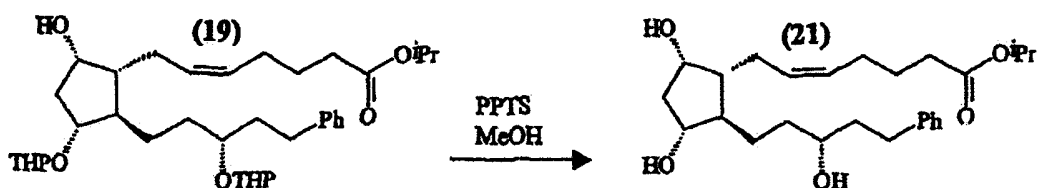
5



kde A, B a ----- mají shora uvedený význam.

- 10 Vhodná reakční činidla pro odštěpení chránicích skupin jsou odborníkovi v dané oblasti techniky dobře známa. Výhodným reakčním činidlem je pyridinium-p-toluensulfonát (PPTS) v methanolu jakožto rozpouštědle.

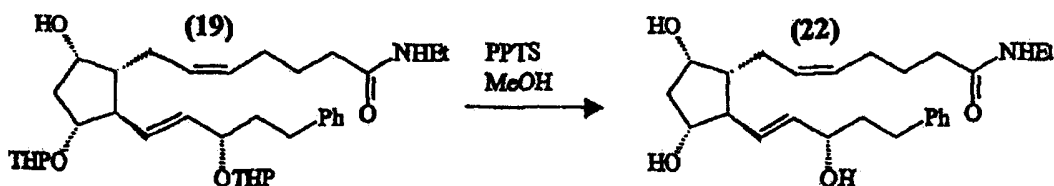
- 15 Například sloučeninu obecného vzorce IIa, ve kterém A představuje skupinu (CH₂)₂Ph, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu OⁱPr, je možné ochránit za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, která je všeobecně známá pod označením latanoprost:



20

Podle druhého příkladu je možné sloučeninu obecného vzorce IIa, ve kterém A představuje skupinu (CH₂)₂Ph, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu NHEt, ochránit za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, která je všeobecně známá pod označením bimatoprost:

25



Předmětný vynález se dále týká způsobů syntézy latanoprostu postupy znázorněnými na schématu 2:

30

Schéma 2 – pokračování

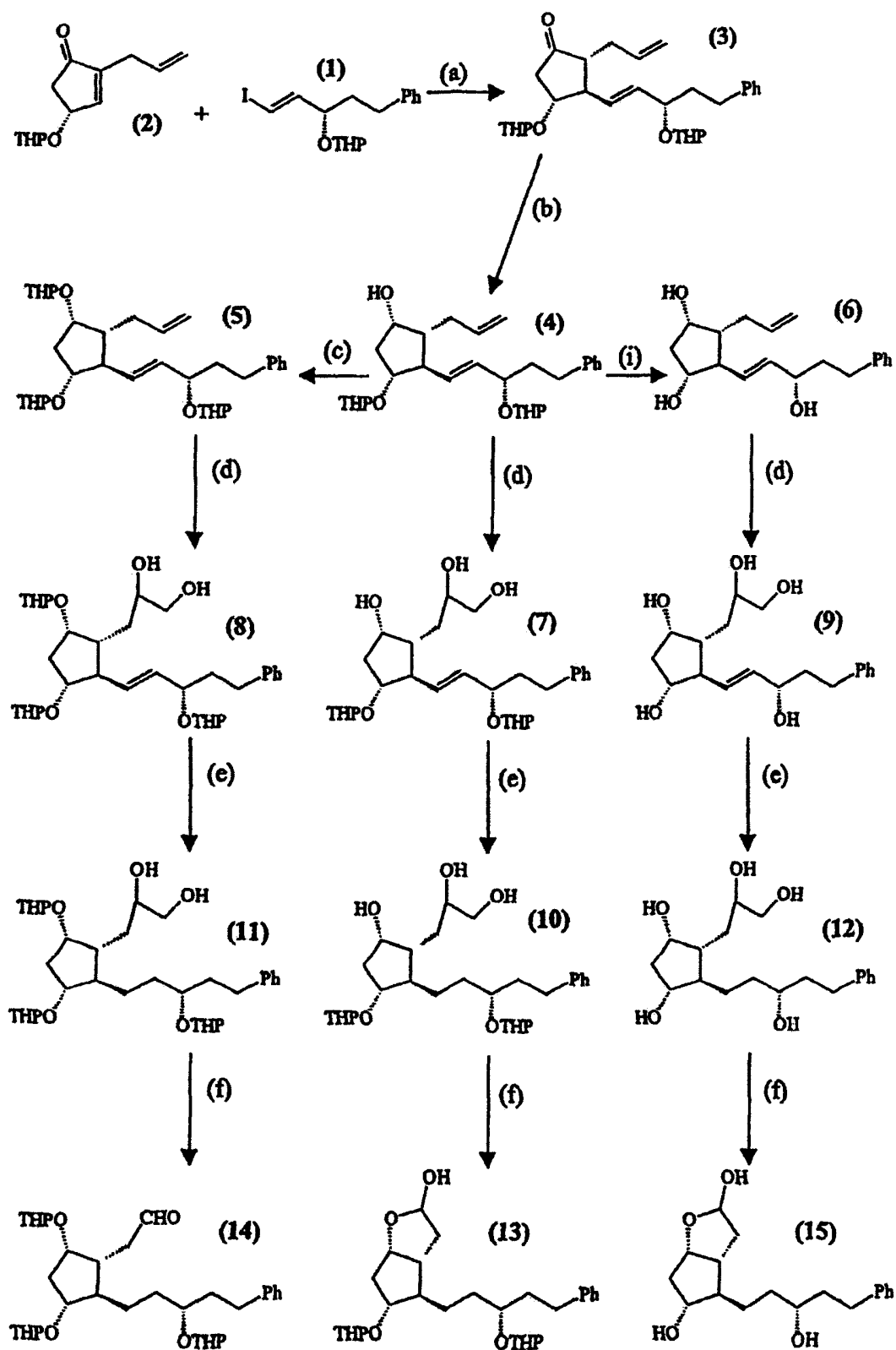
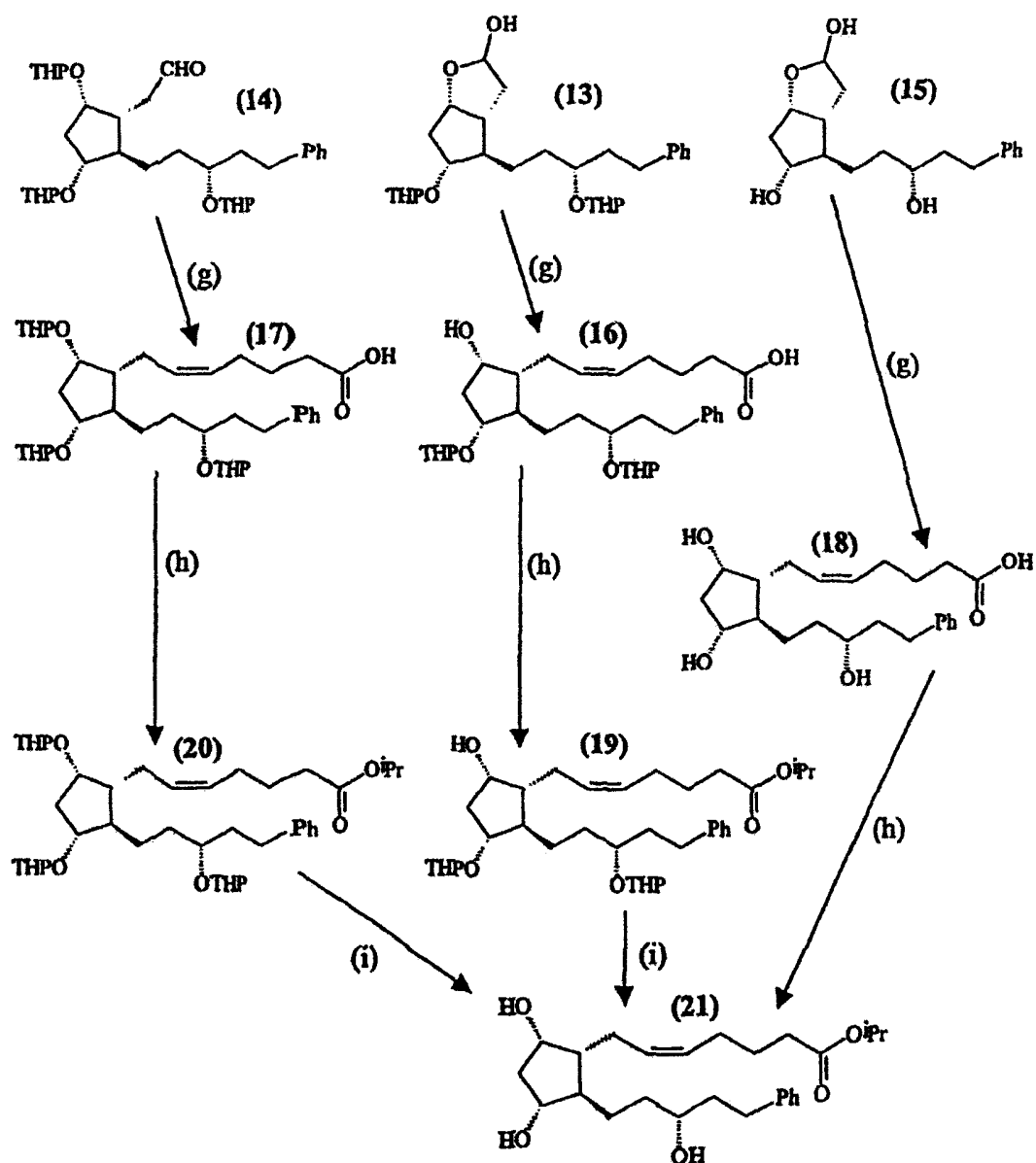


Schéma 2 – pokračování



- 5 (a) 1,4 adice kuprátového reakčního činidla vytvořeného ze sloučeniny obecného vzorce IX; (b) stereoselektivní redukce; (c) ochránění skupinou chránící hydroxylovou skupinu; (d) dihydroxylace; (e) redukce; (f) odštěpení diolu; (g) Wittigova reakce; (h) esterifikace; (i) ochránění.

10 Předmětný vynález se dále týká způsobů syntézy bimatoprostu postupy znázorněnými na schématu 3:

Schéma 3

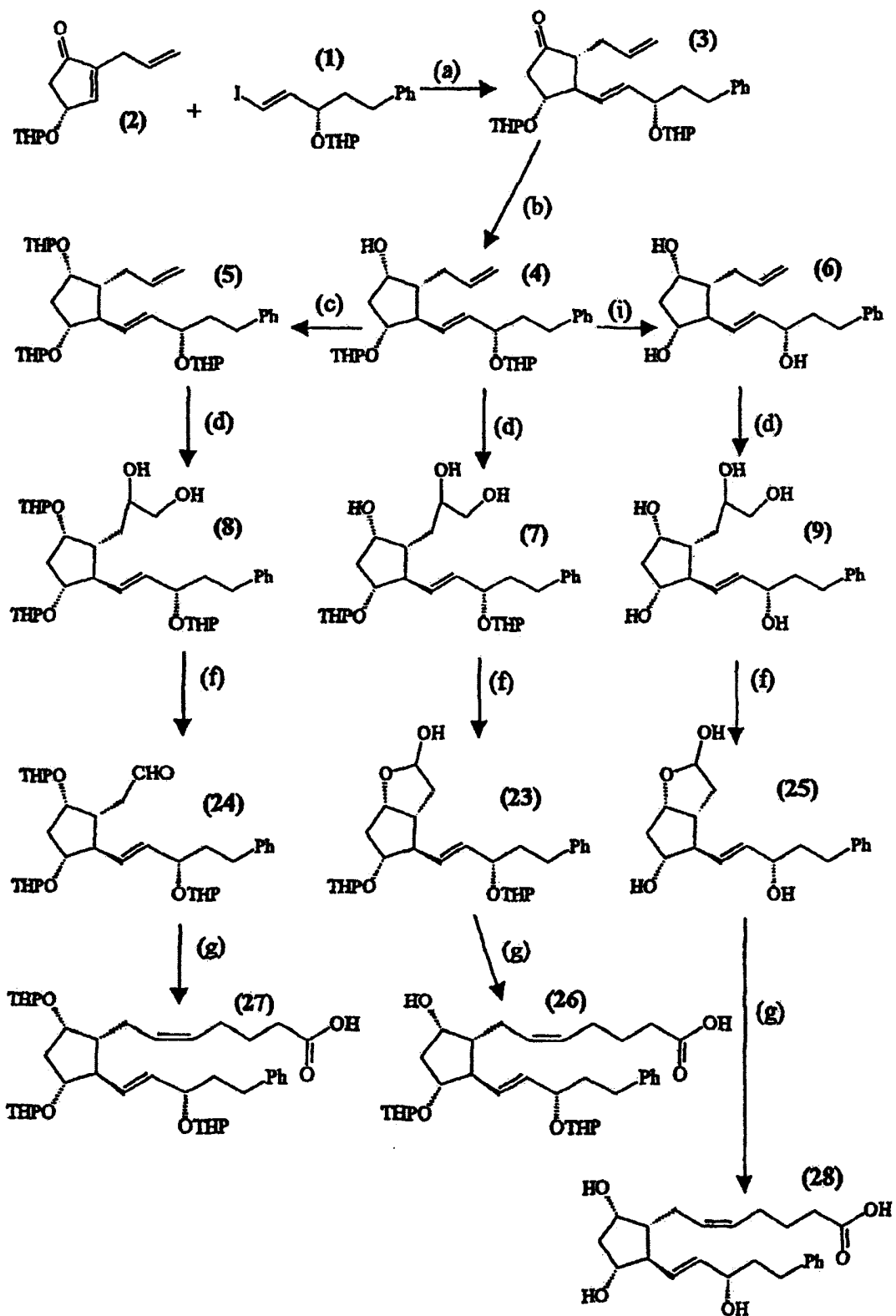
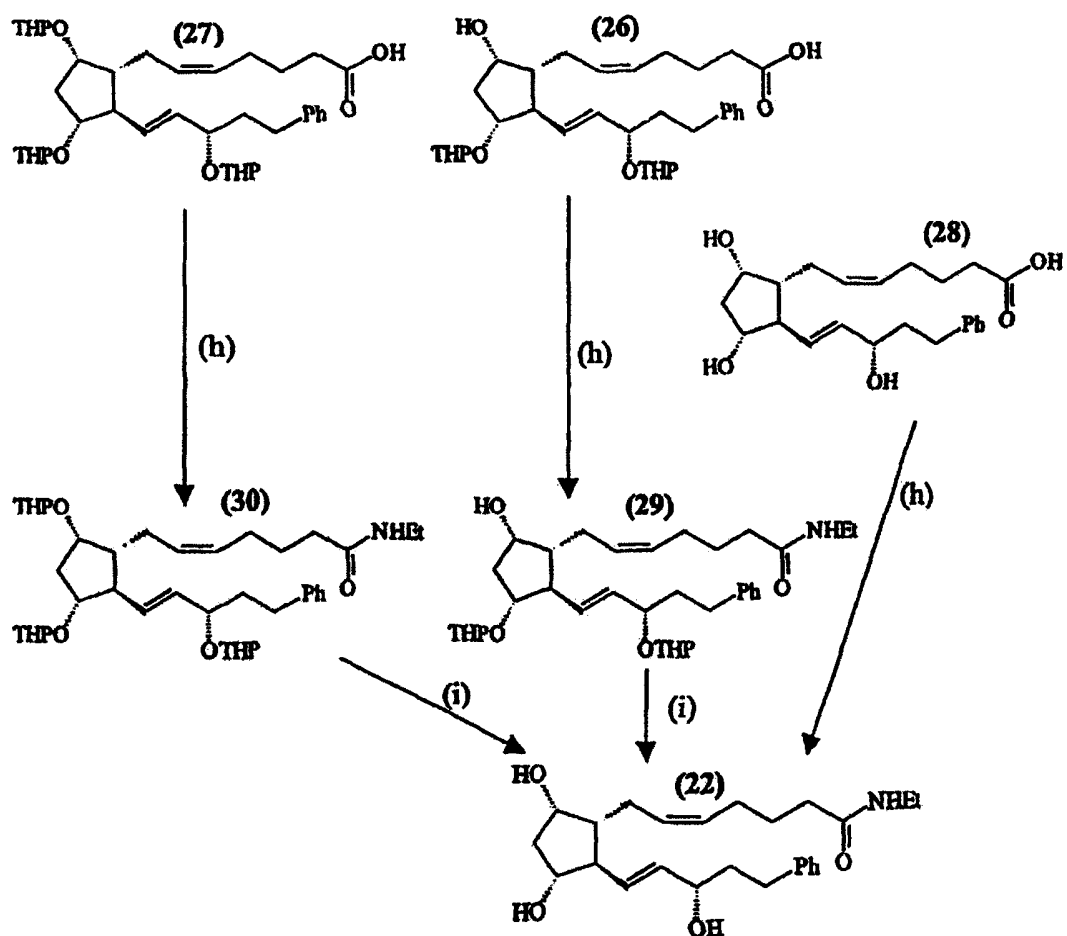


Schéma 3 – pokračování



5

(a) 1,4 adice kuprátového reakčního činidla vytvořeného ze sloučeniny obecného vzorce IX; (b) stereoselektivní redukce; (c) ochránění skupinou chránící hydroxylovou skupinu; (d) dihydroxylace; (f) odštěpení diolu; (g) Wittigova reakce; (h) amidace; (i) odchránění.

10 Předmětný vynález se dále týká způsobů syntézy travoprostu postupy znázorněnými na schématu 4:

Schéma 4

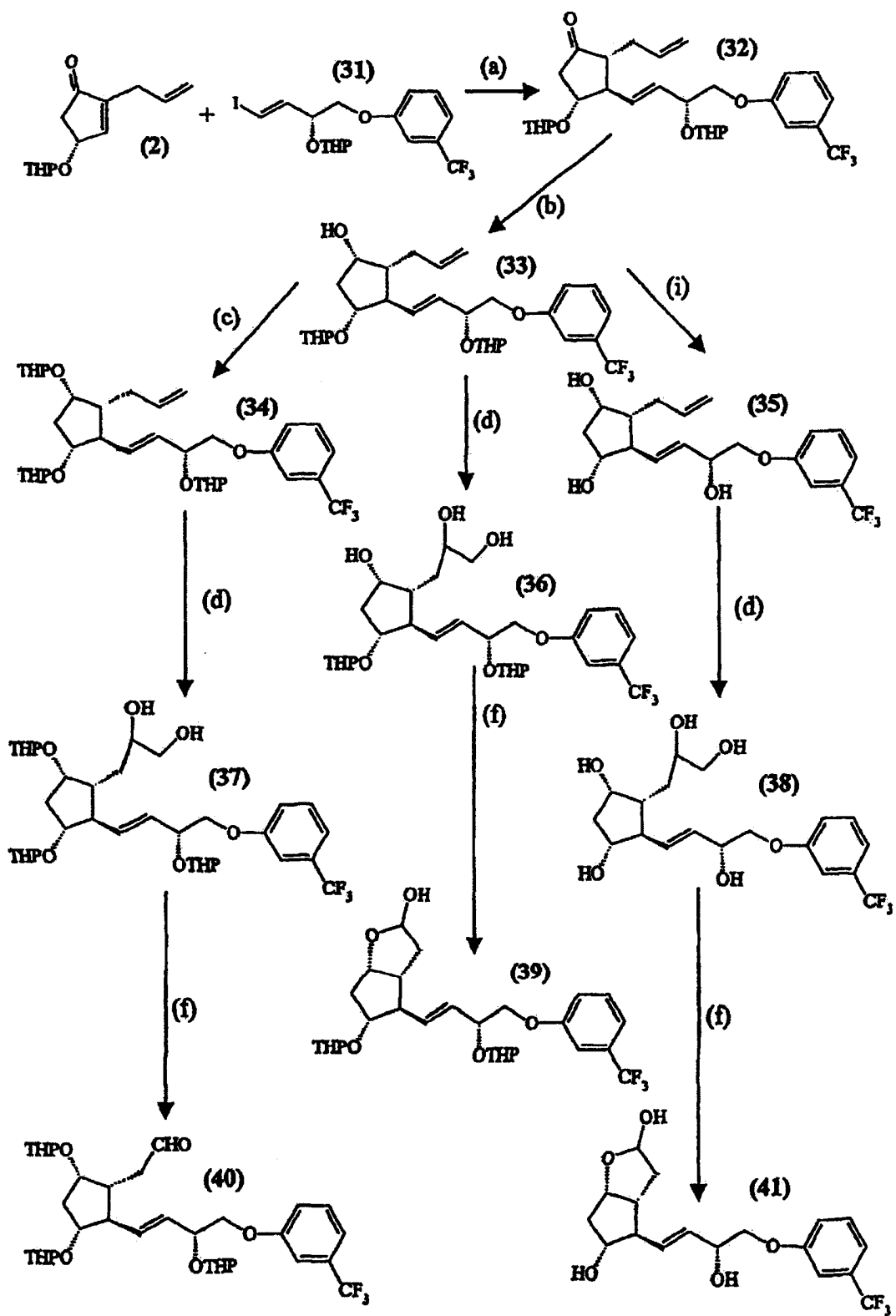
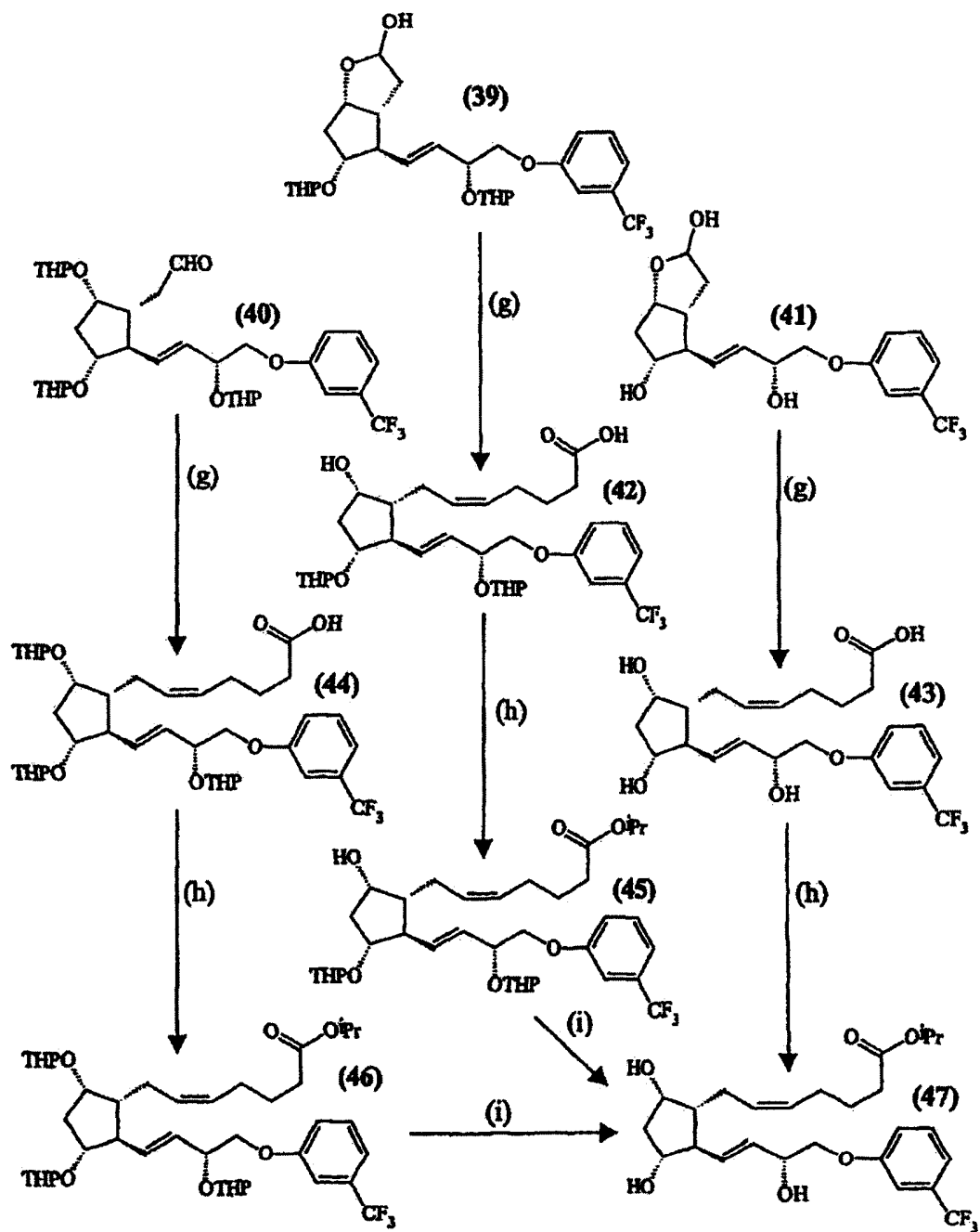


Schéma 4 – pokračování



5

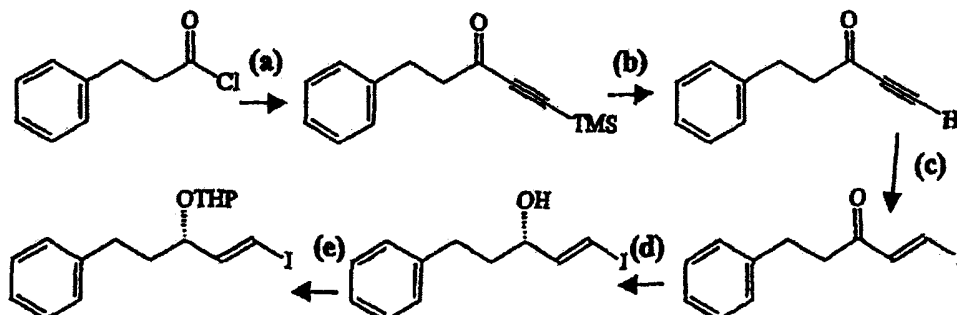
(a) 1,4 adice kuprátového reakčního činidla vytvořeného ze sloučeniny obecného vzorce IX; (b) stereoselektivní redukce; (c) ochránění skupinou chránící hydroxylovou skupinu; (d) dihydroxylace; (f) odštěpení diolu; (g) Wittigova reakce; (h) esterifikace; (i) odchránění.

10

Předmět vynálezu bude dále popsán s odkazem na následující příklady, které slouží jen pro ilustraci a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Příklady uskutečnění vynálezu

Syntéza vinyljodidu (1)



Stupeň (a): Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 5 litrů, která byla opatřena mechanickým míchadlem, přikapávací nálevkou, chladicí lázní a sondou pro měření vnitřní teploty, byla v dusíkové lázni naplněna AlCl_3 (217,48 g, 1,63 mol, 1,1 ekvivalentu) a CH_2Cl_2 (1 litr). Reakční směs byla ochlazená pomocí lázně obsahující směs vody, soli a methanolu a současně bylo zapnuto míchání směsi. Jakmile teplota směsi byla $\leq -10^\circ\text{C}$, byl do reakční směsi pomocí přikapávací nálevky pomalu přidán roztok 3-fenylpropionylchloridu (Aldrich, 250 g, 1,48 mol, 1 ekvivalent) a bis(trimethylsilyl)acetyleny (GFS Chemicals, 278 g, 1,63 mol, 1,1 ekvivalentu) v CH_2Cl_2 (1 litr), přičemž během uvedeného přidávání byla teplota reakční směsi udržována na hodnotě $\leq 0^\circ\text{C}$. Po skončení přidávání uvedených sloučenin byla chladicí lázeň odstavena a reakční směs byla ponechána ohřát za nepřetržitého míchání na teplotu místnosti. Po uplynutí přibližně 0,5 hodiny byla provedena TLC vzorku reakční směsi, aby se zjistilo, zda je reakce již skončena. Po skončení reakce (přibližně po 20 minutách) byla reakční směs za neustálého míchání pomalu vylita do fosfátového pufru (pH ~ 7 , 4 litry). Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 (500 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty 10% vodným roztokem NaCl (2 x 750 ml), vysušeny nad bezvodným MgSO_4 (500 g), přefiltrovány a z filtrátu bylo ve vakuu odstraněno rozpouštědlo, čímž byl získán tmavý olej. Uvedený olej byl dále sušen ve vysokém vakuu při teplotě místnosti a po dobu přibližně 18 hodin.

Stupeň (b): Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 12 litrů, která byla opatřena mechanickým míchadlem a přikapávací nálevkou, byla naplněna olejem připraveným ve stupni (a) (316 g, 1,37 mol, 1 ekvivalent) a methanolem (3 litry). K této směsi byl pomalu pomocí přikapávací nálevky přidán 0,01M roztok $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (11,44 g ve 3 litrech H_2O). Směs byla míchána při teplotě místnosti. Postup reakce byl monitorován pomocí TLC. Po skončení reakce (přibližně po 30 minutách) bylo pH reakční směsi upraveno pomocí 1N HCl (82,6 ml) na hodnotu ~ 3 (podle pH papírku). Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 (3 x 500 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty solankou (500 ml), vysušeny nad bezvodným MgSO_4 , přefiltrovány a z filtrátu bylo ve vakuu odstraněno rozpouštědlo za vzniku tmavého viskózního oleje. Tento olej byl ponechán projít skrz vrstvu silikagelu (550 g) s použitím směsi 2,5 % ethylacetát/heptan (objemová procenta, 5 litrů) jakožto eluentu.

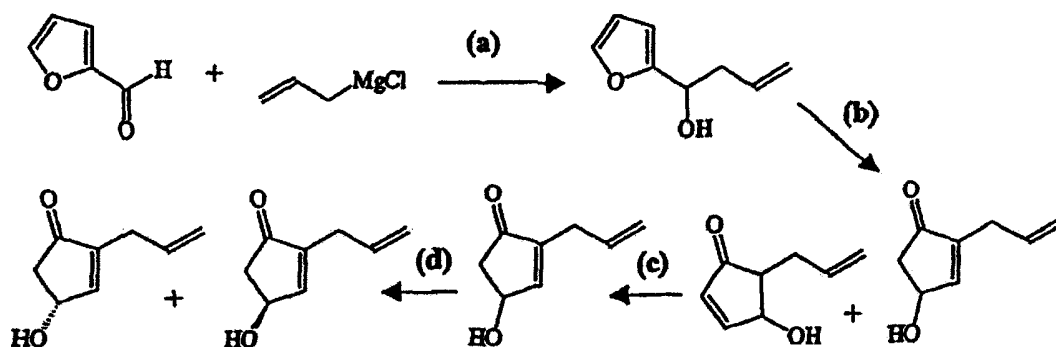
Stupeň (c): Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 5 litrů, která byla vybavena mechanickým míchadlem, přikapávací nálevkou a sondou pro měření vnitřní teploty, byla naplněna olejem připraveným ve stupni (b) (121,36 g, 0,77 mol, 1 ekvivalent), NaI (117,42 g, 0,78 mol, 1,02 ekvivalentu), $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (28,4 g, 0,077 mol, 10 % mol.) a MTBE (1213 ml). Bylo započato s mícháním směsi. K reakční směsi byla pomocí přikapávací nálevky a za neustálého míchání pomalu přidána 4M H_2SO_4 (348 g). Po přibližně 0,5 hodiny bylo do reakční směsi přidáno další množství 4M H_2SO_4 (174 g). Skončení reakce bylo monitorováno pomocí TLC. Po skončení reakce (po přibližně 4,5 hodiny) byla reakční směs převedena do 4litrové dělicí nálevky. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována MTBE (500 ml). Organické vrstvy

byly spojeny a promyty 5% vodným roztokem NaHCO_3 (2 x 750 ml), nasycenou solankou (750 ml), vysušeny nad bezvodým MgSO_4 (300 g), přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu za vzniku hnědočerveného viskózního oleje. Tento olej byl ponechán projít skrz vrstvu silikagelu (600 g) s použitím směsi 2,5 % ethylacetát/heptan (objemová procenta, 6 litrů) jakožto eluentu, čímž byl získán viskózní olej, který byl dále sušen ve vysokém vakuu při teplotě místnosti a po dobu přibližně 18 hodin.

Stupeň (d): Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 1 litr, která byla opatřena chladicí lázní, magnetickým míchadlem, přívodem dusíku a sondou pro měření vnitřní teploty, byla naplněna olejem připraveným ve stupni (c) (35 g, 0,12 mol, 1 ekvivalent), suchým toluenem (350 ml) a R-2-methyl-CBS-oxazaborolidinem (Callery Chemicals, 24,47 ml, 20 mol. %, 1M roztok v toluenu). Směs byla za neustálého míchání ochlazena v lázni aceton–suchý led na teplotu -78°C (vnitřní teplota směsi) a pomocí lineárního dávkovače k ní byl během 8 až 9 hodin přidán roztok katecholboranu (Callery Chemicals, 29,34 g, 0,25 mol, 2 ekvivalenty) v suchém toluenu (260 ml). Po skončení přidávání uvedeného roztoku byla reakční baňka ponechána v lázni a reakční směs byla ponechána přes noc pomalu ohřát na teplotu místnosti. TLC analýzou bylo prokázáno, že reakce byla skončena. Směs byla ochlazena na teplotu $\leq -10^\circ\text{C}$ (lázeň sůl–led) a pomalu k ní byl přidán methanol (150 ml). Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti ($\sim 20^\circ\text{C}$) a byl k ní přidán 4M roztok NaOH (165 ml). Vzniklý dvoufázový roztok byl přibližně 45 minut ponechán míchat při teplotě místnosti a následně převeden do dělicí nálevky. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla zpětně promyta toluenem (100 ml). Organické vrstvy byly spojeny a promyty 4M HCl (2 x 150 ml), nasycenou solankou (250 ml), vysušeny nad bezvodým MgSO_4 (100 g), přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku viskózního oleje, který stáním při teplotě místnosti ztuhl. Surový produkt byl přečištěn pomocí chromatografie na silikagelu (250 g) s použitím směsi 5 % EtOAc/heptan (objemová procenta) jakožto eluentu. Produkt byl získán ve formě pevné látky (30 g), která byla dále triturována při teplotě místnosti heptanem (60 ml), za vzniku bělavé pevné látky. Tato pevná látka byla izolována vakuovou filtrací a sušena při vysokém vakuu při teplotě místnosti a po dobu přibližně 16 hodin.

Stupeň (e): Hydroxylová skupina v produktu ze stupně (d) byla ochráněna, přičemž pro toto chránění byly použity 3,4-dihydro-2H-pyran a standardní podmínky.

Syntéza cyklopentanonu (2)



Stupeň (a): Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 22 litrů, která byla opatřena mechanickým míchadlem, teplotní sondou a příkapávací nálevkou, byla propláchnuta dusíkem a naplněna 2M roztokem allylmagnesiumchloridu v THF (8 litrů, 16 mol). Baňka byla chlazená v ledové lázni tak, aby vnitřní teplota reakční směsi klesla na 5°C . K uvedenému Grignardovu roztoku byl pomalu během 4,75 hodiny přidán roztok 2-furaldehydu (1,2 kg, 12,5 mol) v bezvodém THF (2 litry), přičemž vnitřní teplota směsi byla udržována pod 12°C . TLC analýza po uplynutí 15 minut prokázala, že reakce byla skončena. Reakční směs byla rozložena postupným přidáním nasyceného roztoku NH_4Cl (4 litry), vody (2 litry) a koncentrované HCl (1,4 litru). Jednotlivé

vrstvy byly od sebe odděleny a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (3 litry). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou (800 g NaCl rozpuštěných ve 3 litrech vody) a zahuštěny na rotační vakuové odparce, čímž byl získán produkt adice ve formě tmavě zbarveného oleje (2,1 kg), jenž byl bez dalšího přečištění použit v následujícím reakčním stupni. ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

Stupeň (b): Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 22 litrů, která byla vybavena mechanickým míchadlem, teplotní sondou a topným pláštěm, byla naplněna pufrovaným roztokem o pH 4,80. Do baňky byl najednou přidán roztok produktu ze stupně (a) (500 g, 2,9 mol) v 1,4-dioxanu (1,5 litru) a vzniklá směs byla během 5,5 hodiny zahřáta na teplotu přibližně 95 °C. Reakční směs byla míchána při této teplotě po dobu přibližně 60 hodin, přičemž po uplynutí této doby bylo pomocí TLC analýzy prokázáno téměř úplné spotřebování produktu ze stupně (a). Reakční směs byla ponechána zchladnout na teplotu 50 °C a za neustálého míchání k ní byl přidán pevný NaCl (6 kg). Vzniklý roztok byl extrahován ethylacetátem (1 x 3 litry a 1 x 2 litry) a spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým MgSO₄. Sušící činidlo bylo odfiltrováno a filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku. Získaný olej byl kodestilován s toluenem (250 ml) a vysušen ve vysokém vakuu, čímž byl získán červeno-hnědý viskózní olej (456 g).

Stupeň (c): Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 5 litrů, která byla vybavena mechanickým míchadlem a přívodem dusíku, byla naplněna shora připravenou enonovou směsí (456 g), toluenem (3,5 litru), triethylaminem (367,3 g, 3,6 mol) a bezvodým tribromacetaldehydem (92,65 g, 0,33 mol). Vzniklá směs byla ponechána míchat 21 hodin při teplotě místnosti a následně zředěna vodou (3 litry). Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (3 x 0,75 litru). Spojené organické vrstvy byly promyty 25% (m/v) roztokem solanky (2 litry) a vysušeny nad bezvodým MgSO₄.

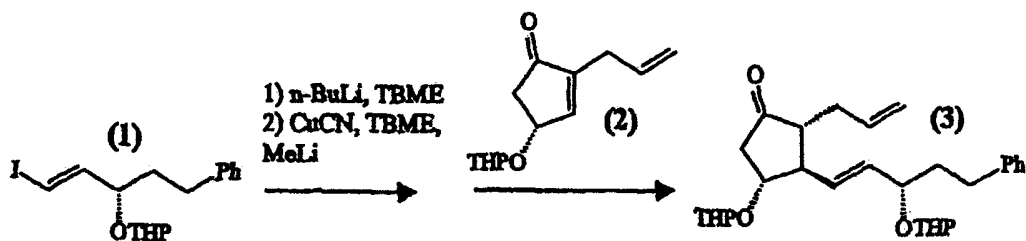
Sušící činidlo bylo odfiltrováno a filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku za vzniku tmavého viskózního oleje (415 g). Uvedený olej byl chromatografován na silikagelu (1 kg) s elucí směsí ethylacetát/heptan (15:85, 7 litrů), ethylacetát/heptan (30:70, 2 litry) a ethylacetát/heptan (50:50, 5 litrů), čímž byl získán enon ve formě oleje (199 g, výtěžek 50 %).

Stupeň (d): Enon připravený ve stupni (c) byl rozštěpen pomocí chirální chromatografie se simulovaným pohyblivým ložem (SMB). Požadovaný R-enantiomer byl získán v optické čistotě > 99 %.

Za účelem vytvoření cyklopentenonu (2) byla hydroxylová skupina R-enantiomeru připraveného ve stupni (d) ochráněna pomocí 3,4-dihydro-2H-pyranu a standardních postupů.

Příklad 1

1,4-Adice kuprátového reakčního činidla vytvořeného ze sloučeniny obecného vzorce IX



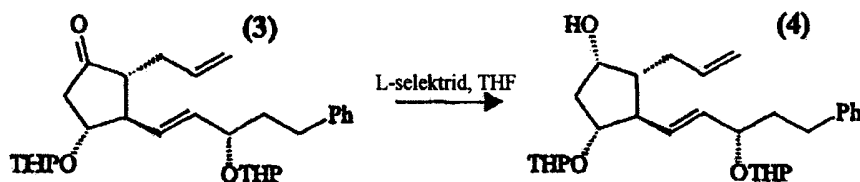
Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml, která byla opatřena magnetickým míchadlem, teplotní sondou a gumovým septem, byla propláchnuta dusíkem. Uvedená baňka byla naplněna roztokem vinyljodidu (1) (8,43 g, 22,65 mmol) v terc-butylnmethyletheru (TBME,

40 ml) a ochlazena v lázni aceton–suchý led. K roztoku byl přidán roztok n–butyllithia ve směsi hexanů (2,517M, 9,5 ml, 23,8 mmol) a reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě -78°C .

Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 1 litr, která byla opatřena magnetickým míchadlem, teplotní sondou a gumovým septem, byla propláchnuta dusíkem a naplněna pevným kyanidem měďným (2,12 g, 23,78 mmol). Do baňky byl přidán bezvodý TBME (60 ml) a baňka byla ochlazena v lázni aceton–suchý led na teplotu -78°C . K míchané suspenzi byl pomalu přidán roztok methyllithia ve směsi THF–kumen (1M, 23,78 ml, 23,78 mmol). Po skončení přidávání byla baňka umístěna do lázně s ledem a obsah byl míchán po dobu 30 minut, za vzniku čirého roztoku. Roztok kuprátu byl znovu ochlazen na teplotu -78°C a z uvedené baňky o objemu 250 ml byl k němu kapilárou přidán roztok vinylithia. Vzniklý žlutý roztok byl rychle ohřát na teplotu -40°C , míchán 20 minut a znovu ochlazen na -78°C . K roztoku byl kapilárou přidán roztok cyklopentenonu(2) (2,52 g, 11,34 mmol) v bezvodém TBME (30 ml) a reakční směs byla míchána 30 minut při teplotě -78°C . Reakční baňka byla vyjmuta z chladicí lázně a reakční směs byla rozložena opatrným přidáním nasyceného roztoku NH_4Cl (15 ml). Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny a organická vrstva byla promyta směsí $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (1:9, 2 x 200 ml). Spojené vodné promývací roztoky byly zpětně extrahovány TBME (100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasycenou solankou (100 ml), vysušeny (Na_2SO_4), přefiltrovány a filtrát byl zahuštěn ve vakuu, čímž byl získán světle žlutý olej (22,80 g). Tento olej byl chromatografován na silikagelu (200 g) s elucí směsí ethylacetát/heptan (1:9, 1 litr) a ethylacetát/heptan (1,5:8,5, 3 litry), čímž byl získán čistý produkt (3) (4,15 g, výtěžek 78,6 %). ^1H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

Příklad 2

Stereoselektivní redukce



30

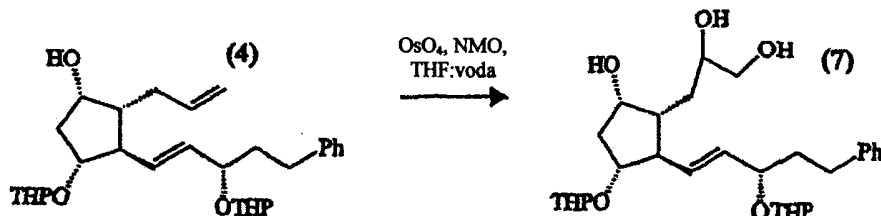
Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml, která byla opatřena magnetickým míchadlem, teplotní sondou a přikapávací nálevkou, byla propláchnuta dusíkem. Baňka byla naplněna roztokem L–selektidu v THF (1M, 16,25 ml, 16,25 mmol) a ochlazena v lázni aceton–suchý led na teplotu -78°C . Do baňky byl během 35 minut pomalu přidán pomocí přikapávací nálevky roztok sloučeniny (3) (3,80 g, 8,13 mmol) v bezvodém THF (60 ml) a vzniklá směs byla míchána 4,5 hodiny při teplotě -78°C . Analýza TLC prokázala, že reakce byla skončena. Chladicí lázeň byla odstavena a reakční směs byla rozložena postupným přidáním 30% peroxidu sodného (2,2 ml, 19,4 mmol) a nasyceného roztoku NH_4Cl (50 ml). Ke směsi byl přidán ethylacetát (200 ml) a jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty 10% roztokem hydrogensířičitanu sodného (50 ml), vysušeny (Na_2SO_4), přefiltrovány a filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán surový produkt (5,05 g). Tento materiál byl chromatografován na silikagelu (75 g) s elucí směsí ethylacetát/heptan (1:9) a ethylacetát/heptan (3:7), čímž byl získán čistý produkt (4) (3,25 g, výtěžek 85,1 %). ^1H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

45

Příklad 3a

Selektivní dihydroxylace

5



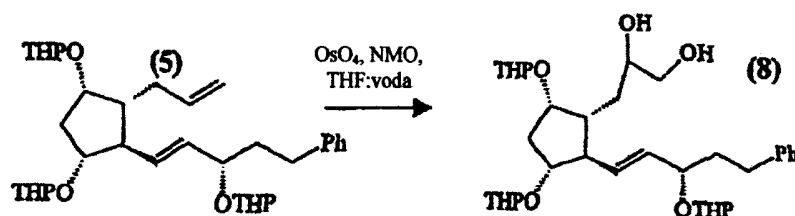
Roztok alkenu (4) (2,5 g, 5,3 mmol) v THF (20 ml) byl ochlazen na teplotu $-9\text{ }^{\circ}\text{C}$ a byl k němu přidán roztok monohydrátu N-methylmorfolinoxidu (NMO, 1,6 g, 11,7 mmol) ve vodě (4 ml). Ke směsi byl pomalu přidán roztok oxidu osmičelého (60 mg, 0,236 mmol) ve vodě (1,5 ml), přičemž teplota směsi byla udržována pod $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po skončení přidávání byla reakční směs míchána 4 hodiny při teplotě od -7 do $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs byla rozložena přidáním pevného hydrogensířičitanu sodného (1,5 g), vzniklá směs byla 5 minut míchána a přefiltrována přes vrstvu celitu. Filtrační koláč byl promyt ethylacetátem a spojený filtrát byl promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organická vrstva byla vysušena (Na_2SO_4), přefiltrována a zahuštěna, čímž byl získán surový produkt ve formě tmavě hnědého oleje. Tento olej byl chromatografován na silikagelu (50 g) s elucí směsí methanol/dichlormethan (1:99) a methanol/dichlormethan (5:95), čímž byl získán čistý triol (7) ve formě žlutého oleje (2,3 g, výtěžek 86,8 %). ^1H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

20

Příklad 3b

Selektivní dihydroxylace

25



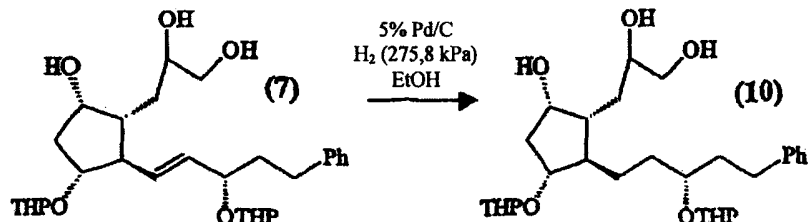
Roztok alkenu (5) (11,37 g, 20,17 mmol) v THF (100 ml) byl ochlazen na teplotu $-9\text{ }^{\circ}\text{C}$ a byl k němu přidán roztok monohydrátu N-methylmorfolinoxidu (NMO, 6,84 g, 50,42 mmol) ve vodě (20 ml). Ke směsi byl pomalu přidán roztok oxidu osmičelého (256 mg, 1,010 mmol) ve vodě (6,42 ml), přičemž teplota směsi byla udržována pod $-6,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po skončení přidávání byla reakční směs míchána 4 hodiny při teplotě od -10 do $-7,8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs byla rozložena přidáním pevného hydrogensířičitanu sodného (6,84 g), vzniklá směs byla 5 minut míchána a přefiltrována přes vrstvu celitu. Filtrační koláč byl promyt ethylacetátem (200 ml) a spojené filtráty byly promyty nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organická vrstva byla vysušena (Na_2SO_4), přefiltrována a zahuštěna, čímž byl získán surový produkt ve formě tmavě hnědého oleje. Tento olej byl chromatografován na silikagelu (140 g) s elucí směsí ethylacetát/heptan (70:30), ethylacetátem a směsí methanol/ethylacetát (2:98), čímž byl získán čistý diol (8) (8,70 g, výtěžek 72,1 %). ^1H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

40

Příklad 4a

Redukce

5

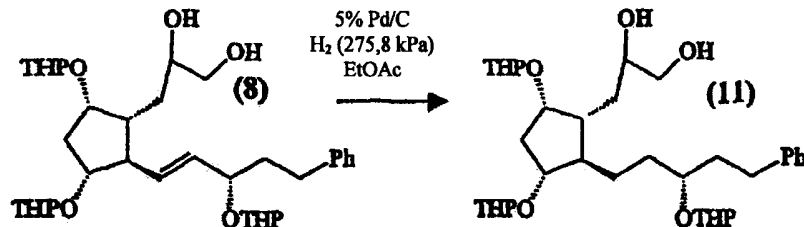


Roztok alkenu (7) (2,3 g, 4,6 mmol) v ethanolu (200 ml) a 5% palladia na aktivním uhlí (obsa-
hovalo 50 až 60 % hmotn. vody, 300 mg) byl míchán 4 hodiny pod tlakem vodíku 275,8 kPa
(40 psi). Poté byl ke směsi přidán čerstvý podíl katalyzátoru (200 mg) a hydrogenace pokračo-
vala dalších 8 hodin. Analýza pomocí ^1H NMR prokázala úplnou redukci dvojné vazby. Reakční
směs byla přefiltrována přes vrstvu celitu a filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán triol (10) ve for-
mě oleje (2,1 g, výtěžek 91,3 %).

15

Příklad 4b

Redukce



20

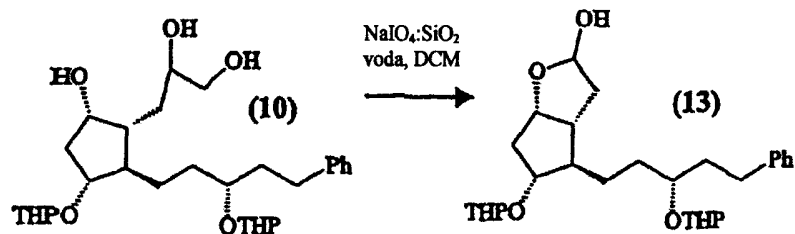
Roztok alkenu (8) (9,32 g, 15,59 mmol) v ethylacetátu (200 ml) a 5% palladia na aktivním uhlí
(obsahovalo 50 až 60 % hmotn. vody, 1,0 g) byl míchán 18 hodin pod tlakem vodíku 310,3 kPa
(45 psi). Poté byl ke směsi přidán čerstvý podíl katalyzátoru (0,5 g) a hydrogenace pokračovala
další 2 dny. Ke směsi byl přidán další podíl čerstvého katalyzátoru (0,5 g) a hydrogenace pokračo-
vala další 1 den. Analýza pomocí ^1H NMR prokázala, že dvojná vazba nebyla zcela zreduková-
na. Reakční směs byla přefiltrována, odpařena do sucha, získaný zbytek byl rozpuštěn v ethanolu
(200 ml) a hydrogenován 24 hodin nad 5% palladiem na aktivním uhlí (0,5 g, tlak vodíku
275,8 kPa (40 psi)). Reakční směs byla přefiltrována přes vrstvu celitu a filtrát byl zahuštěn, čímž
byl získán diol (11) ve formě bezbarvého oleje (8,40 g, výtěžek 89,8 %).

30

Příklad 5a

Odštěpení diolu

5



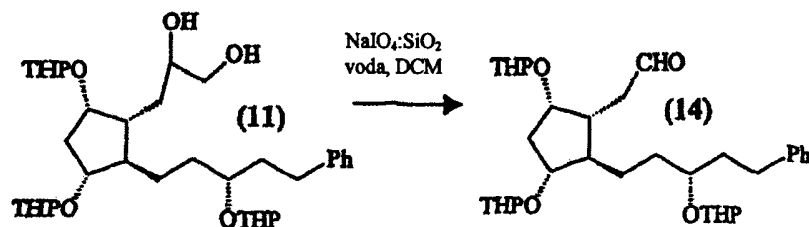
Směs jodistanu sodného (1,90 g, 8,14 mmol), silikagelu (2,00 g) a vody (2 ml) byla míchána, dokud nebyl získán volně sypatelný prášek. Tento prášek byl najednou přidán k roztoku triolu (10) (2,10 g, 4,14 mmol) v dichlormethanu (25 ml) a vzniklá směs byla míchána 2 hodiny při teplotě místnosti. Pevné podíly byly odstraněny filtrací přes vrstvu Na₂SO₄ (5 g) a filtrát byl odpařen do sucha. Surový produkt byl chromatografován na silikagelu (30 g) s elucí směsí ethylacetát/heptan (20:80), čímž byl získán produkt (13) ve formě oleje, který stáním pomalu ztuhl (1,65 g, výtěžek 83,8 %). ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

15

Příklad 5b

Odštěpení diolu

20



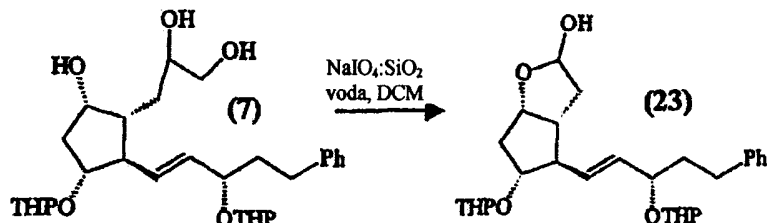
Směs jodistanu sodného (5,00 g, 23,38 mmol), silikagelu (5,00 g) a vody (5 ml) byla míchána, dokud nebyl získán volně sypatelný prášek. Tento prášek byl najednou přidán k roztoku diolu (11) (7,00 g, 11,69 mmol) v dichlormethanu (50 ml) a vzniklá směs byla míchána 3 hodiny při teplotě místnosti. Pevné podíly byly odstraněny filtrací přes vrstvu Na₂SO₄ (10 g) a filtrát byl odpařen do sucha. Surový produkt byl chromatografován na silikagelu (55 g) s elucí směsí ethylacetát/heptan (15:85), čímž byl získán shora uvedený aldehyd (2,25 g, výtěžek 33,9 %). ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

30

Příklad 5c

Odštěpení diolu

5

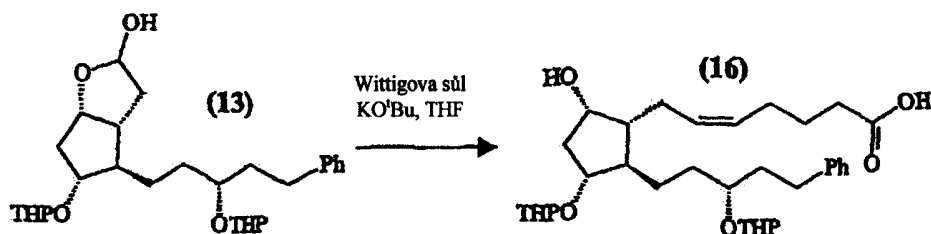


Směs jodistanu sodného (155,0 g, 724,6 mmol), silikagelu (275 g) a vody (175 ml) byla míchána, dokud nebyl získán volně sypatelný prášek. Tento prášek byl po částech přidán k roztoku surového triolu (7) (230 g, 369 mmol) v dichlormethanu (1,5 litru) a vzniklá směs byla míchána 4 hodiny při teplotě místnosti. K reakční směsi byl přidán pevný bezvodý síran sodný (500 g) a vzniklá směs byla 10 minut míchána. Pevné podíly byly izolovány vakuovou filtrací a filtrát byl ponechán projít skrz vrstvu silikagelu (175 g). Uvedená vrstva silikagelu byla postupně promyta dichlormethanem (2 litry) a ethylacetátem (2,5 litru) a spojené filtráty byly odpařeny do sucha. Získaný zbytek byl rozpuštěn v toluenu (0,5 litru) a zahuštěn do sucha, čímž byl získán surový laktol (23) (180 g). ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

Příklad 6a

20

Wittigova olefinace

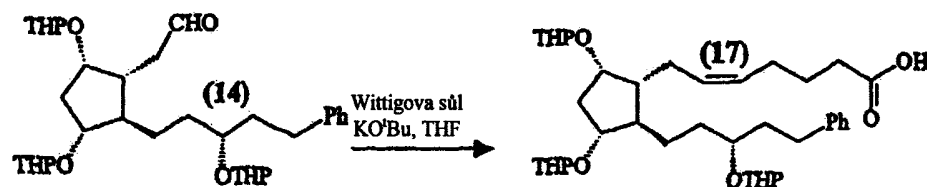


Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml, která byla opatřena magnetickým míchadlem, teplotní sondou a gumovým septem, byla propláchnuta dusíkem. Baňka byla naplněna pevným 4-karboxybutylfosfoniumbromidem (3,67 g, 8,27 mmol) a bezvodým THF (20 ml) a tato směs byla ochlazená v lázni led-methanol na teplotu -12 °C. Pomocí injekční stříkačky byl ke směsi přidán roztok terc-butoxidu draselného (1,86 g, 16,54 mmol) v bezvodém THF (20 ml), přičemž vnitřní teplota reakční směsi byla udržována pod -9 °C. Vzniklá oranžovočervená suspenze byla 1 hodinu míchána při teplotě v rozmezí od -9 do -12 °C. Pomocí injekční stříkačky byl ke směsi přidán roztok laktolu (13) (1,60 g, 3,39 mmol) v bezvodém THF (20 ml), přičemž teplota reakční směsi byla udržována pod -6 °C. Vzniklá suspenze byla míchána 2 hodiny v chladu a poté byla reakční směs rozložena přidáním vody (50 ml). THF byl odstraněn při sníženém tlaku a ke zbytku byl přidán TBME (100 ml). Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny a organická vrstva byla promyta 6% vodným roztokem chloridu sodného (60 ml). Spojené vodné vrstvy byly okyseleny 5% vodným roztokem kyseliny citronové na pH 4,0 a extrahovány ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené ethylacetátové extrakty byly promyty vodou (100 ml), vysušeny (Na₂SO₄), přefiltrovány a filtrát byl zahuštěn, čímž byl získán bezbarvý sirup (1,90 g), který byl bez přečištění použit v dalším reakčním stupni. Pomocí ¹H NMR spektra bylo zjištěno, že uvedený sirup je tvořen směsí shora uvedené kyseliny (16) a nezreagované Wittigovy soli.

Příklad 6b

Wittigova olefinace

5

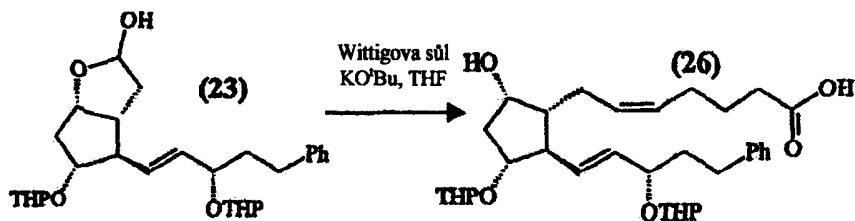


Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml, která byla opatřena magnetickým míchadlem, teplotní sondou a gumovým septem, byla propláchnuta dusíkem. Baňka byla naplněna pevným 4-karboxybutylfosfoniumbromidem (3,51 g, 7,93 mmol) a bezvodým THF (20 ml) a tato směs byla ochlazená v lázni led-methanol na teplotu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pomocí injekční stříkačky byl ke směsi přidán roztok terc-butoxidu draselného (1,78 g, 15,85 mmol) v bezvodém THF (10 ml). Vzniklá oranžovočervená suspenze byla 1 hodinu míchána při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, ochlazená na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pomocí injekční stříkačky k ní byl přidán roztok aldehydu (14) (2,25 g, 3,96 mmol) v bezvodém THF (15 ml). Vzniklá suspenze byla míchána 2 hodiny v chladu a poté byla reakční směs rozložena přidáním vody (50 ml). THF byl odstraněn při sníženém tlaku a směs byla promyta TBME (2 x 70 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány vodou (50 ml). Spojené vodné vrstvy byly okyseleny 5% vodným roztokem kyseliny citronové na pH 3,0 a extrahovány ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené ethylacetátové extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4), přefiltrovány a filtrát byl zahuštěn, čímž byla získána surová kyselina (17) (3,30 g), která byla bez přečištění použita v dalším reakčním stupni.

Příklad 6c

25

Wittigova olefinace



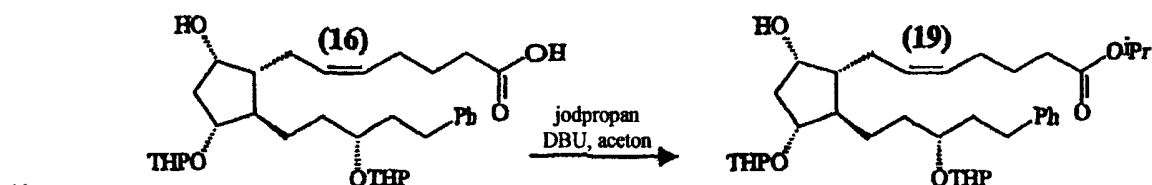
Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 5 litrů, která byla opatřena mechanickým míchadlem, teplotní sondou a gumovým septem, byla propláchnuta dusíkem. Baňka byla naplněna pevným 4-karboxybutylfosfoniumbromidem (360,8 g, 814,4 mmol) a bezvodým THF (1,2 litru) a tato směs byla ochlazená v lázni led-sůl na teplotu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Kapilárou byl ke směsi přidán roztok terc-butoxidu draselného (182,4 g, 1628,5 mmol) v bezvodém THF (0,5 litru), přičemž vnitřní teplota reakční směsi byla udržována pod $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzniklá oranžovočervená suspenze byla 2 hodiny míchána při teplotě nižší než $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pomocí kapiláry byl ke směsi přidán roztok laktolu (23) (180 g, 369 mmol) v bezvodém THF (0,4 litru), přičemž teplota reakční směsi byla udržována pod $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzniklá suspenze byla míchána 1 hodinu v chladu a poté byla reakční směs rozložena opatrným přidáním vody (0,6 litru). Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a ke zbytku byla přidána voda (1,4 litru). Hodnota pH uvedené vodné směsi byla upravena přidáním 40% vodného roztoku kyseliny citronové (300 ml) na 4 až 4,5 a takto upravená vodná směs byla extrahována ethylacetátem (1 x 1,5 litru a 1 x 0,6 litru). Spojené ethylacetátové extrakty byly promyty nasycenou solankou (0,5 litru), vysušeny (Na_2SO_4), přefiltrovány a filtrát byl odpařen do sucha.

Získaný zbytek byl triturován acetonem (1,0 litr), přefiltrován a filtrační koláč byl promyt acetonem (2 x 0,6 litru). Filtráty obsahovaly surovou kyselinu (26), která byla bez přečištění použita v dalším reakčním stupni.

5

Příklad 7a

Esterifikace



Surový produkt olefinace z příkladu 6a (1,84 g) byl rozpuštěn v acetonu (20 ml) a tento roztok byl ochlazen v ledové lázni. K roztoku byl přidán 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU, 2,02 g, 19,86 mmol) a 2-jodpropan (3,38 g, 13,24 mmol) a vzniklá směs byla ponechána 16 hodin míchat v dusíkové atmosféře při teplotě místnosti. Reakční směs byla zahuštěna a získaný zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát (100 ml) a 5% vodný roztok kyseliny citronové (50 ml). Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny, organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (20 ml) a vysušena Na₂SO₄. Sušící činidlo bylo odfiltrováno a filtrát byl odpařen do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelu (30 g) s elucí směsí ethylacetát/heptan (15:85), čímž byl získán čistý ester (19) (1,41 g, výtěžek z laktolu (13) 69,2 %) ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

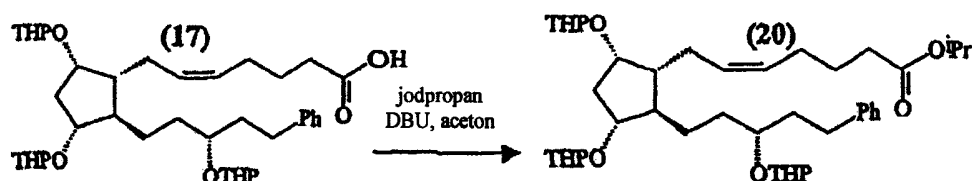
15

20

Příklad 7b

25

Esterifikace



Surový produkt olefinace z příkladu 6b (3,30 g) byl rozpuštěn v acetonu (30 ml) a tento roztok byl ochlazen v ledové lázni. K roztoku byl přidán 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU, 2,85 g, 18,72 mmol) a 2-jodpropan (4,77 g, 28,06 mmol) a vzniklá směs byla ponechána 64 hodin míchat v dusíkové atmosféře při teplotě místnosti. Došlo k vytvoření objemné sraženiny. Reakční směs byla zahuštěna a získaný zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát (170 ml) a 5% vodný roztok kyseliny citronové (75 ml). Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny, organická vrstva byla promyta vodou (75 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (75 ml) a vysušena (Na₂SO₄). Sušící činidlo bylo odfiltrováno a filtrát byl odpařen do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelu (30 g) s elucí směsí ethylacetát/heptan (15:85), čímž byl získán čistý ester (20) (2,18 g, výtěžek z aldehydu (14) 80,7 %). ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

30

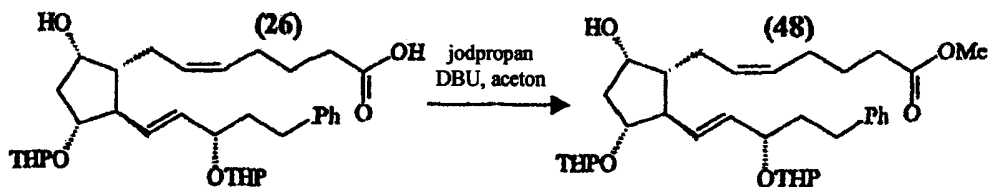
35

40

Příklad 7c

Esterifikace

5



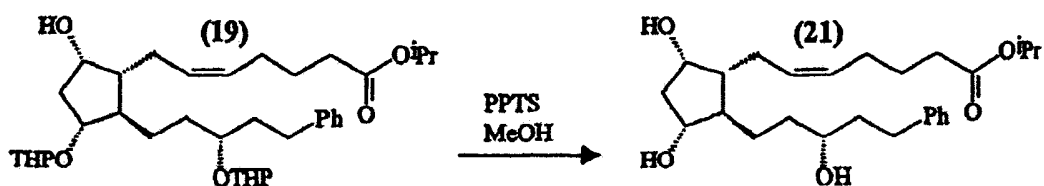
10 Spojené filtráty obsahující kyselinu (26) z příkladu 6c byly převedeny do suché tříhrdlé baňky s kulatým dnem o objemu 5 litrů, která byla opatřena mechanickým míchadlem, teplotní sondou a přikapávací nálevkou. Obsah baňky byl v ledové lázni ochlazen na 5 °C a smíchán s 1,8-diaza-bicyklo[5,4,0]undec-7-enem (DBU, 225,0 g, 1480,6 mmol), přičemž teplota reakční směsi byla udržována pod 10 °C. Ke směsi byl při teplotě nižší než 15 °C pomalu přidán jodmethan (315,1 g, 2221,2 mmol) a vzniklá směs byla ponechána míchat přes noc v dusíkové atmosféře při teplotě místnosti. K reakční směsi byl přidán druhý podíl jodmethanu (105,0 g, 740,4 mmol) a směs byla míchána dalších 5 hodin. Vysrážené soli byly odfiltrovány a filtrát byl odpařen do sucha. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát (2,5 litru) a 10% vodný roztok kyseliny citronové (0,6 litru). Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (0,6 litru). Spojené organické vrstvy byly promyty 20% solankou (0,6 litru), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (0,5 litru) a vysušeny Na₂SO₄. Sušicí činidlo bylo odfiltrováno a filtrát byl odpařen do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelu (2 kg) s elucí směsí ethylacetát/heptan (15:85) a ethylacetát/heptan (25:75), čímž byl získán čistý ester (48) (86,8 g) a mírně kontaminovaná frakce produktu (58,5 g, celkový výtěžek z laktolu (23) 69,3 %). ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

25

Příklad 8a

Odchránění

30



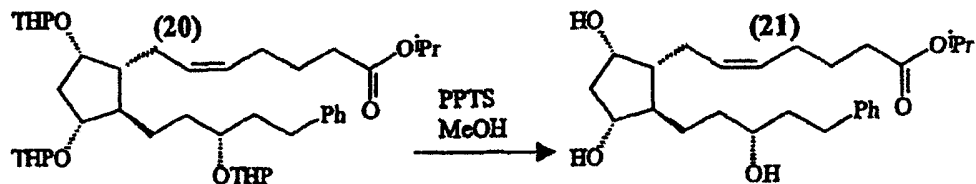
35 K roztoku esteru (19) (1,41 g, 2,35 mmol) v methanolu (20 ml) byl přidán pyridinium-p-toluensulfonát (PPTS, 30 mg, 0,12 mmol) a směs byla 4 hodiny zahřívána v olejové lázni, jejíž teplota byla udržována na 52 °C. Analýzou TLC bylo prokázáno, že došlo ke spotřebování veškeré výchozí látky. Do reakční směsi byl přidán pevný hydrogenuhličitan sodný (50 mg) a rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku. Získaný zbytek byl chromatografován na silikagelu (30 g) s elucí směsí ethylacetát/heptan (30:70, 1 litr), ethylacetát/heptan (50:50, 1 litr) a ethylacetát/heptan (65:35, 1,5 litru), čímž byl získán latanoprost (21) ve formě bezbarvého oleje (910 mg, výtěžek 90 %). ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

40

Příklad 8b

Odchránění

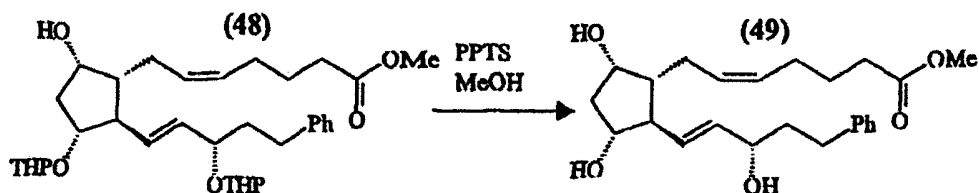
5



K roztoku esteru (20) (2,15 g, 3,15 mmol) v methanolu (40 ml) byl přidán pyridinium-p-toluen-sulfonát (PPTS, 10 mg, 0,04 mmol) a směs byla 6 hodin zahřívána v olejové lázni, jejíž teplota byla udržována na 45 °C. Analýzou TLC bylo prokázáno, že došlo ke spotřebování veškeré výchozí látky. Do reakční směsi byl přidán pevný hydrogenuhlíčitan sodný (200 mg) a rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku. Získaný zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát (150 ml) a vodu. Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny a organická fáze byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (25 ml) a vodou (25 ml). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na silikagelu (40 g) s elucí směsí ethylacetát/heptan (35:65, 1 litr) a ethylacetát/heptan (50:50, 1 litr), čímž byl získán latanoprost (21) ve formě bezbarvého oleje (1,14 g, výtěžek 83,7 %). ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

20 Příklad 8c

Odchránění



25

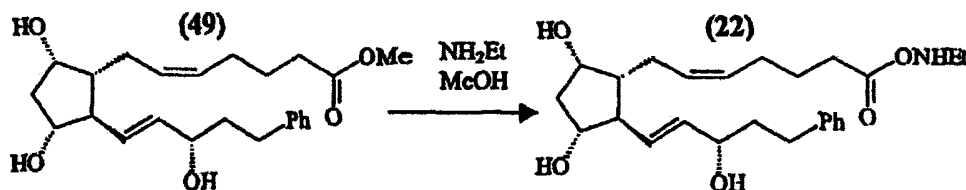
K roztoku esteru (48) (86,7 g, 152,6 mmol) v methanolu (600 ml) byl přidán pyridinium-p-toluensulfonát (PPTS, 1,0 g, 4,0 mmol) a směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a následně 4 hodiny při teplotě 40 °C. Analýzou TLC bylo prokázáno, že došlo ke spotřebování veškeré výchozí látky. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a získaný zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát (1,0 litr) a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného (300 ml). Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (0,2 litru). Spojené organické vrstvy byly odpařeny do sucha, získaný zbytek byl rozpuštěn v methanolu a tento roztok byl odpařen do sucha, čímž byl získán surový ester (49) (62,4 g) ve formě oleje. ¹H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

35

Příklad 9

Amidace

5

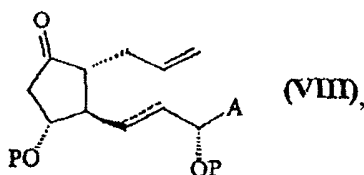


Silnostěnná skleněná nádoba o objemu 2 litry, která byla opatřena magnetickým míchadlem, byla naplněna roztokem esteru (49) (85,2 g, 212,7 mmol) v methanolu (0,4 litru) a 70% vodným roztokem ethylaminu (0,4 litru). Nádoba byla těsně uzavřena a její obsah byl zahříván a míchán 45 hodin v olejové lázni, jejíž teplota byla udržována na 90 °C. TLC analýzou bylo prokázáno spotřebování esteru (49). Těkavé podíly byly odstraněny při sníženém tlaku a zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát (1,5 litru) a nasycenou solanku (0,7 litru). Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (2 x 0,5 litru). Spojené organické vrstvy byly vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a filtrát byl odpařen do sucha. Získaný zbytek byl chromatografován na silikagelu (1 kg) s postupnou elucí směsí ethylacetát/heptan (80:20, 4 litry), ethylacetátem (12 litrů), směsí methanol/ethylacetát (1:99, 16 litrů) a směsí methanol/ethylacetát (2:99, 16 litrů). Získaný produkt (55,6 g) byl triturován terc-buthyletherem, čímž byl získán bimatoprost (22) ve formě pevné bílé látky (47,2 g). ¹H NMR a ¹³C NMR spektra odpovídala předpokládané struktuře.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VIII:



30

kde

A je skupina (CH₂)₂Ph nebo CH₂OR^{'''}, kde R^{'''} je fenylová skupina, která je v meta poloze substituovaná skupinou CF₃;

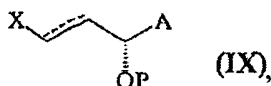
35

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu vybraná z tetrahydropyranylu a silyletheru a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu

40

vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce IX:

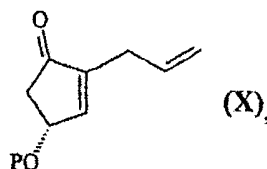


kde

A, P a ----- mají shora definovaný význam a

X je odstupující skupina,

se převede na odpovídající kuprátové reakční činidlo, které je podrobena 1,4 adiční reakci se sloučeninou obecného vzorce X:



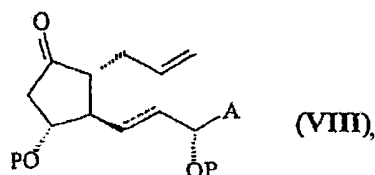
kde P má shora uvedený význam.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že P představuje tetrahydropyranylovou-THP-chránící skupinu.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že X představuje atom jodu.

4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu, P představuje THP skupinu a X představuje atom jodu.

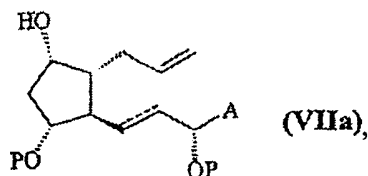
5. Sloučenina obecného vzorce VIII:



kde A, P a ----- mají význam definovaný v nároku 1.

6. Sloučenina podle nároku 5, ve které A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu a P představuje THP skupinu.

7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VIIa:



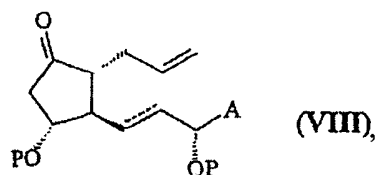
kde

A je skupina $(CH_2)_2Ph$ nebo CH_2OR''' , kde R''' je fenylová skupina, která je v meta poloze substituovaná skupinou CF_3 ;

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu vybraná z tetrahydropyranylu a silyletheru a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu,

vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce VIII:



5

kde

A, P a ----- mají shora definovaný význam,

10

je podrobena stereoselektivní redukci.

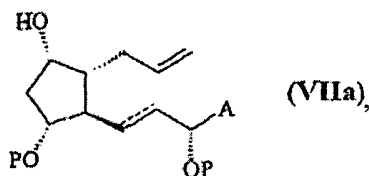
8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že P představuje tetrahydropyranylovou-THP-chránící skupinu.

15

9. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu a P představuje THP skupinu.

10. Sloučenina obecného vzorce VIIa:

20

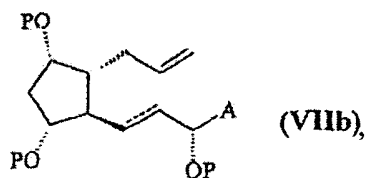


kde A, P a ----- mají význam definovaný v nároku 7.

11. Sloučenina podle nároku 10, ve které A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu a P představuje THP skupinu.

25

12. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VIIb:



30

kde

A je skupina $(CH_2)_2Ph$ nebo CH_2OR''' , kde R''' je fenylová skupina, která je v meta poloze substituovaná skupinou CF_3 ;

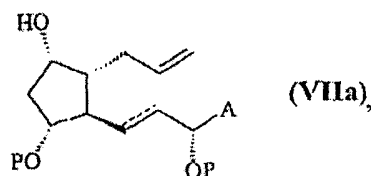
35

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu vybraná z tetrahydropyranylu a silyletheru a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu,

40

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VIIa:



kde

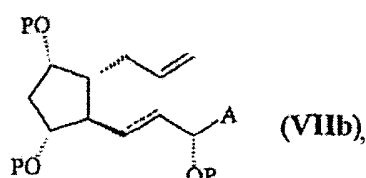
5 A, P a ----- mají shora definovaný význam,

chrání skupinou chránící hydroxylovou skupinu vybranou z tetrahydropyranylu a silyletheru.

10 13. Způsob podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že P představuje tetrahydropyranylovou-THP-chránící skupinu.

14. Způsob podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu a P představuje THP.

15 15. Sloučenina obecného vzorce VIIb:



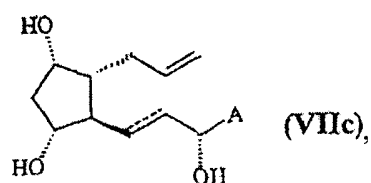
kde A, P a ----- mají význam definovaný v nároku 12.

20

16. Sloučenina podle nároku 15, ve které A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu a P představuje THP skupinu.

17. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VIIc:

25

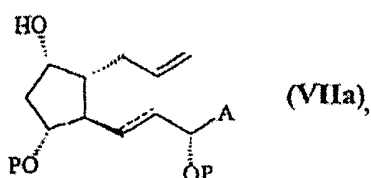


kde

30 A je skupina $(CH_2)_2Ph$ nebo CH_2OR''' , kde R''' je fenylová skupina, která je v meta poloze substituovaná skupinou CF_3 ; a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

35 **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ochrání sloučenina obecného vzorce VIIa:



kde

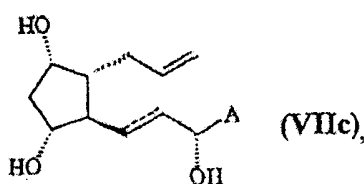
A a ----- mají shora definovaný význam a

5 P je skupina chránící hydroxylovou skupinu vybraná z tetrahydropyranylu a silyletheru.

18. Způsob podle nároku 17, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že P představuje tetrahydropyranylovou-THP-chránící skupinu.

10 19. Způsob podle nároku 17 nebo 18, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ----- představuje dvojnou vazbu.

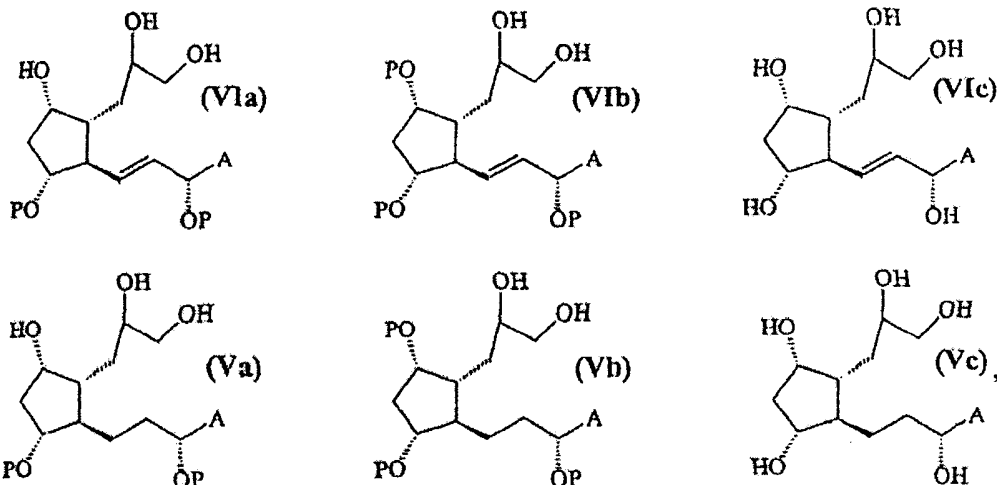
20. Sloučenina obecného vzorce VIIc:



kde A a ----- mají význam definovaný v nároku 17.

21. Sloučenina podle nároku 20, ve které A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ----- představuje dvojnou vazbu.

22. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VIa, VIb, VIc, Va, Vb nebo Vc:

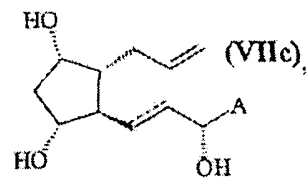
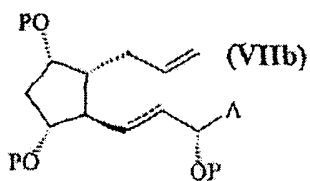
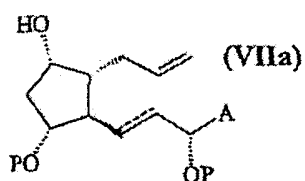


kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(CH_2)_nOR'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C_6-C_{10} aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu vybraná z tetrahydropyranylu a silyletheru,

vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce VIIa, sloučenina obecného vzorce VIIb nebo sloučenina obecného vzorce VIIc:



5

kde

A a P mají výše uvedený význam a

10

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu,

je podrobena dihydroxylaci.

15

23. Způsob podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že P představuje tetrahydropyranylovou-THP-chránicí skupinu.

20

24. Způsob podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ----- představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce VIIa reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIa.

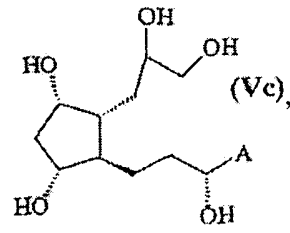
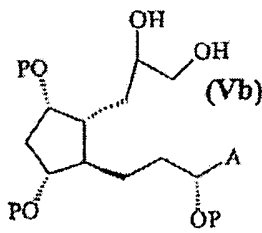
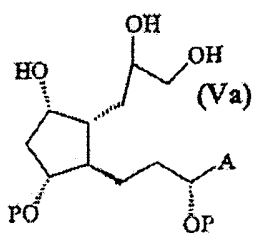
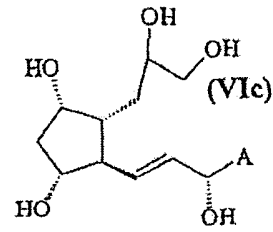
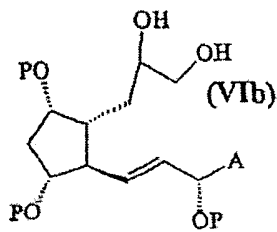
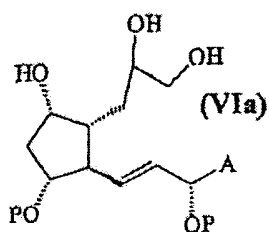
25. Způsob podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ----- představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce VIIb reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIb.

25

26. Způsob podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ----- představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce VIIc reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIc.

30

27. Sloučenina obecného vzorce VIa, VIb, VIc, Va, Vb nebo Vc:

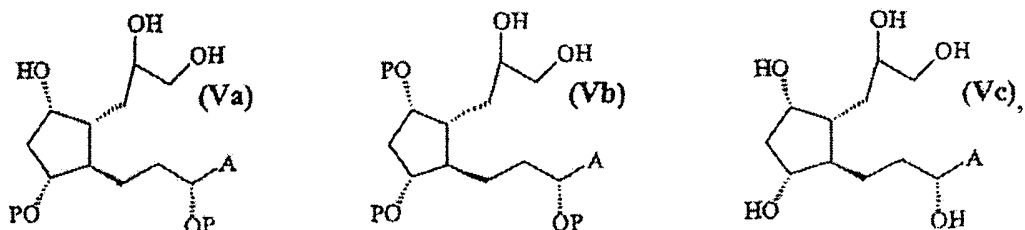


kde A a P mají význam definovaný v nároku 22.

35

28. Sloučenina podle nároku 27, ve které A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a P představuje THP skupinu.

29. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce Va, Vb nebo Vc:

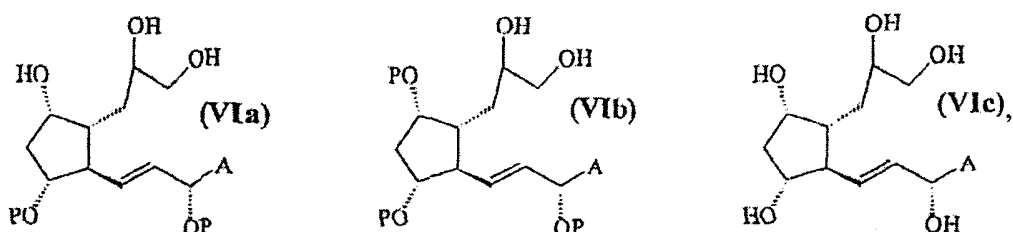


5 kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(CH_2)_nOR'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C_6-C_{10} aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a

15 P je skupina chránící hydroxylovou skupinu vybraná z tetrahydropyranylu a silyletheru,

vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce VIa, sloučenina obecného vzorce VIb nebo sloučenina obecného vzorce VIc:



20

kde

A a P mají výše uvedený význam,

25 je podrobena redukci dvojné vazby.

30. Způsob podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že P představuje tetrahydropyranylovou-THP-chránící skupinu.

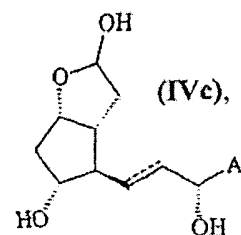
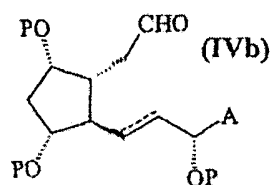
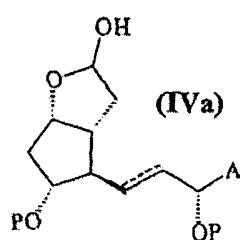
31. Způsob podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a sloučenina obecného vzorce VIa reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce Va.

32. Způsob podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a sloučenina obecného vzorce VIb reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce Vb.

33. Způsob podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a sloučenina obecného vzorce VIc reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce Vc.

40

34. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IVa, IVb nebo IVc:



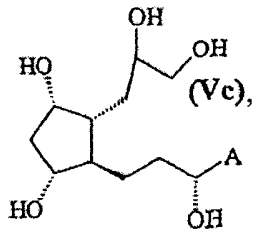
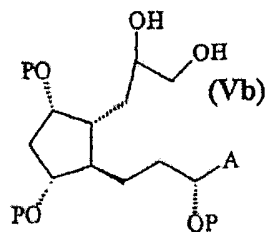
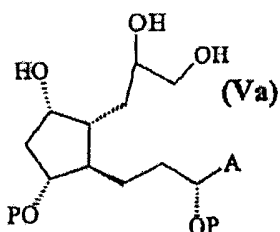
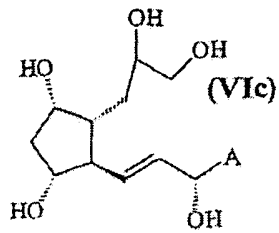
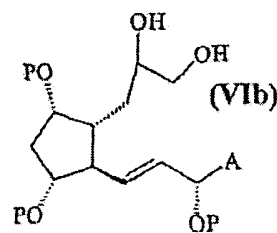
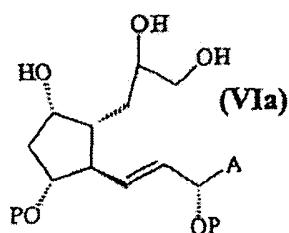
kde

- 5 A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(CH_2)_nOR'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje C_6-C_{10} aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ;

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu vybraná z tetrahydropyranylu a silyletheru; a

----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu,

15 **vyznačující se tím**, že sloučenina obecného vzorce VIa, Va, VIb, Vb, VIc nebo Vc:



20 kde

A a P mají výše uvedené významy,

je podrobena odštěpení diolu.

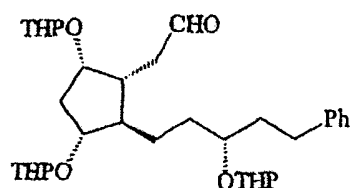
25 **35.** Způsob podle nároku 34, **vyznačující se tím**, že P představuje tetrahydropyranylovou-THP-chránící skupinu.

30 **36.** Způsob podle nároku 34, **vyznačující se tím**, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a sloučenina obecného vzorce Va reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IVa.

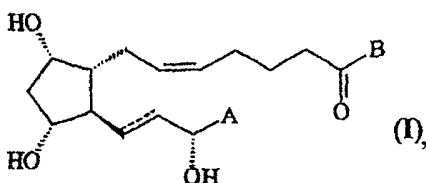
37. Způsob podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a sloučenina obecného vzorce Vb reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IVb.

5 38. Způsob podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, ----- představuje jednoduchou vazbu a sloučenina obecného vzorce Vc reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IVc.

10 39. Sloučenina obecného vzorce IVb, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a ----- je jednoduchá vazba:



15 40. Způsob přípravy meziproductu pro přípravu prostaglandinové sloučeniny obecného vzorce I:



kde

20 A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylovou skupinu; $\text{C}_7\text{--C}_{16}$ aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(\text{CH}_2)_n\text{OR}'$, kde n je číslo od 1 do 3 a R' představuje $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ aryllovou skupinu, která je případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ;

25 B je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího skupinu OR'' a skupinu NHR'' , kde R'' představuje $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylovou skupinu; a

30 ----- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, 7 až 9, 12 až 14, 17 až 19, 22 až 26 a 29 až 38.

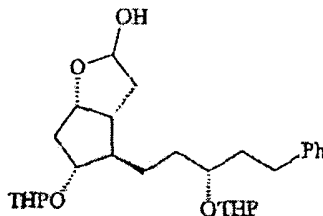
35 41. Způsob přípravy latanoprostu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně:

- a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
- b) stereoselektivní redukci podle nároku 9,
- 40 d) dihydroxylaci podle nároku 24,
- e) redukci podle nároku 31,
- f) odštěpení diolu podle nároku 36,

- g) Wittigovu reakci, při které sloučenina obecného vzorce IVa, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,

P představuje THP skupinu a ----- jednoduchou vazbu,

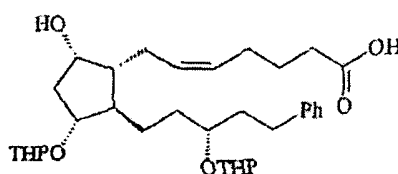
5



reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,

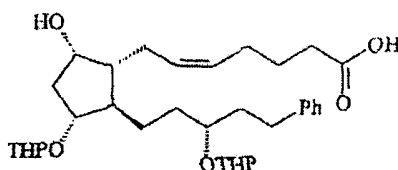
10

P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu:



- h) esterifikaci, při které sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu,

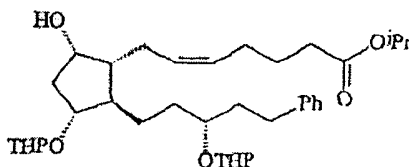
15



reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIa, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,

20

P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr :



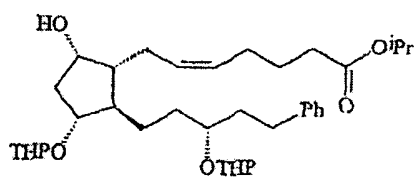
25

a

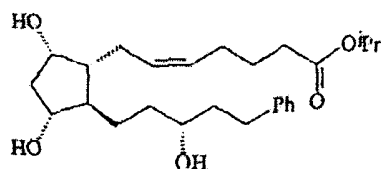
- i) ochráníení, při kterém sloučenina obecného vzorce IIa, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,

30

P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr ,



reaguje za vzniku latanoprostu:

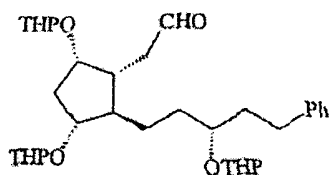


5

42. Způsob přípravy latanoprostu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně:

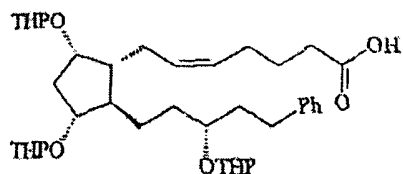
- a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
- b) stereoselektivní redukci podle nároku 9,
- c) ochránění hydroxylových skupin podle nároku 14,
- d) dihydroxylaci podle nároku 25,
- e) redukci podle nároku 32,
- f) odštěpení diolu podle nároku 37,
- g) Wittigovu reakci, při které sloučenina obecného vzorce IVb, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu,

20



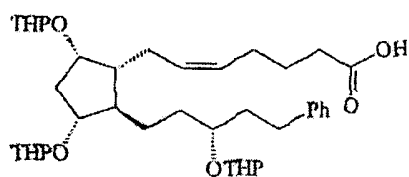
reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIb, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,

P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu:



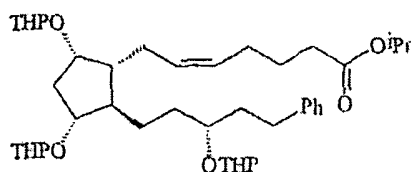
25

- h) esterifikaci, při které sloučenina obecného vzorce IIIb, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu,



reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIb, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,

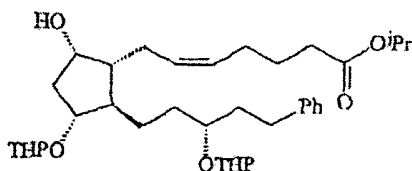
- 5 P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr :



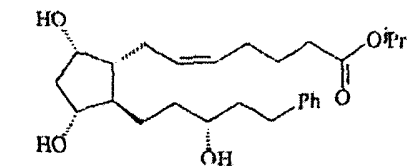
10 a

- i) ochránění, při kterém sloučenina obecného vzorce IIb, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,

- 15 P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr ,

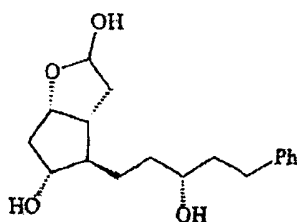


20 reaguje za vzniku latanoprostu:

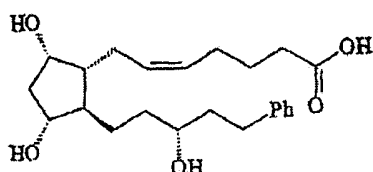


- 25 43. Způsob přípravy latanoprostu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně:

- a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
 b) stereoselektivní redukci podle nároku 9,
 i) ochránění hydroxylových skupin podle nároku 19,
 30 d) dihydroxylaci podle nároku 26,
 e) redukci podle nároku 33,
 f) odštěpení diolu podle nároku 38,
 g) Wittigovu reakci, při které sloučenina obecného vzorce IVc, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ a ----- představuje jednoduchou vazbu,



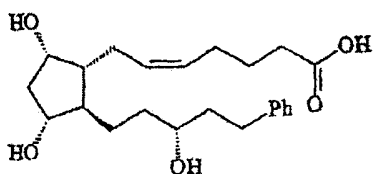
- 5 reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIc, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ a ----- představuje jednoduchou vazbu:



a

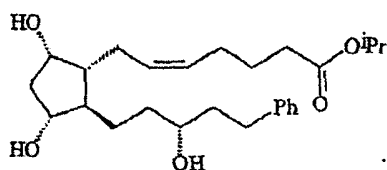
10

- h) esterifikaci, při které sloučenina obecného vzorce IIIc, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ a ----- představuje jednoduchou vazbu,



15

reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr :



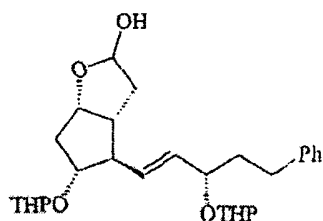
20

44. Způsob přípravy bimatoprostu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně:

25

- a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
- b) stereoselektivní redukci podle nároku 9,
- d) dihydroxylaci podle nároku 24,
- f) odštěpení diolu podle nároku 34, při kterém sloučenina obecného vzorce VIa, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ a P představuje THP skupinu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IVa, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a ----- představuje dvojnou vazbu,
- g) Wittigovu reakci, při které sloučenina obecného vzorce Iva, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a ----- představuje dvojnou vazbu,

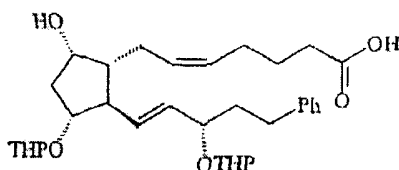
30



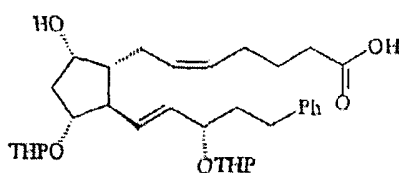
reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,

5

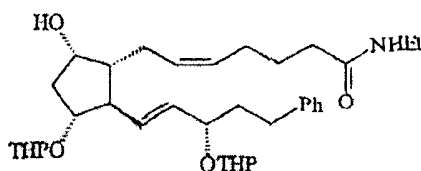
P představuje THP skupinu a ----- představuje dvojnou vazbu:



- 10 h) amidaci, při které sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a ----- představuje dvojnou vazbu,



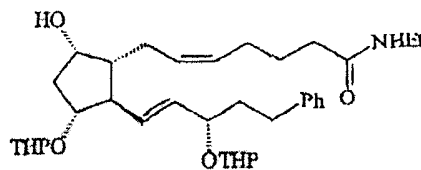
- 15 reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIa, kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, ----- představuje dvojnou vazbu a B představuje skupinu NHEt :



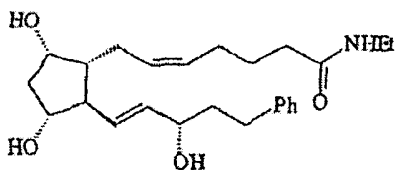
- 20 a

- i) ochránění, při kterém sloučenina obecného vzorce IIa, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, ----- představuje dvojnou vazbu a B představuje skupinu NHEt ,

25



reaguje za vzniku bimatoprostu:



45. Způsob přípravy bimatoprostu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně:

5

a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,

b) stereoselektivní redukci podle nároku 9,

c) ochránění hydroxylových skupin podle nároku 14,

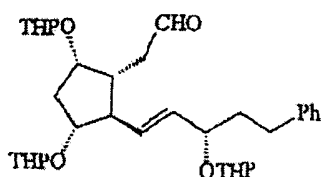
d) dihydroxylaci podle nároku 25,

10

f) odštěpení diolu podle nároku 34, při kterém sloučenina obecného vzorce VIb, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a P představuje THP skupinu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IVb, kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ----- představuje dvojnou vazbu,

15

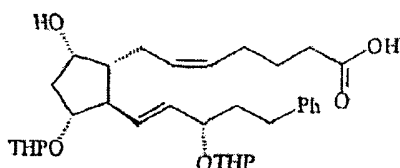
g) Wittigovu reakci, při které sloučenina obecného vzorce IVb, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ----- představuje dvojnou vazbu,



20

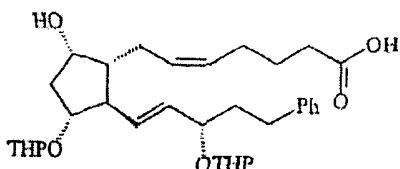
reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIb, kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$,

P představuje THP skupinu a ----- představuje dvojnou vazbu:



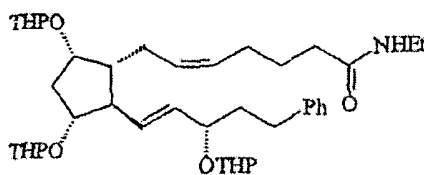
25

h) amidaci, při které sloučenina obecného vzorce IIIb, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ----- představuje dvojnou vazbu,



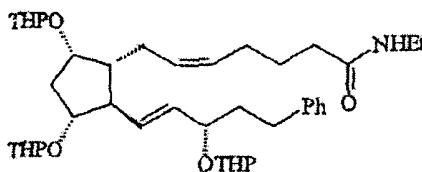
30

reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIb, kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu NH2:



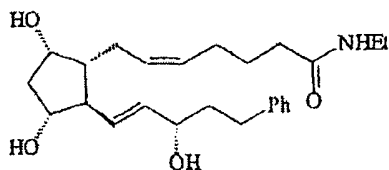
a

- 5 i) ochránění, při kterém sloučenina obecného vzorce IIb, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ----- představuje dvojnou vazbu a B představuje skupinu NHEt,



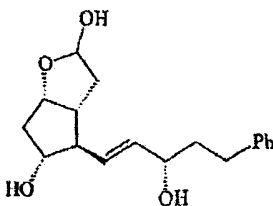
10

reaguje za vzniku bimatoprostu:



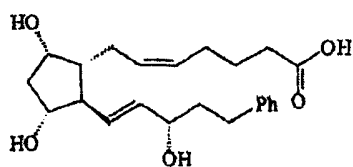
- 15 46. Způsob přípravy bimatoprostu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující stupně:

- a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
 b) stereoselektivní redukci podle nároku 9,
 20 i) ochránění hydroxylových skupin podle nároku 19,
 d) dihydroxylaci podle nároku 26,
 f) odštěpení diolu podle nároku 34, při kterém sloučenina obecného vzorce VIc, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IVc, kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ----- představuje dvojnou vazbu,
 25 g) Wittigovu reakci, při které sloučenina obecného vzorce IVc, ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ----- představuje dvojnou vazbu,



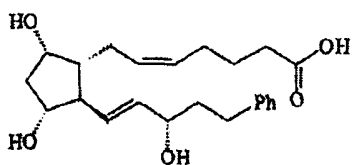
30

reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIc, kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ----- představuje dvojnou vazbu:

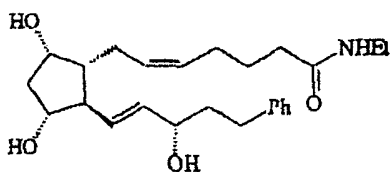


a

- 5 h) amidaci, při které sloučenina obecného vzorce IIIc, ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ a ---- představuje dvojnou vazbu,



- 10 reaguje za vzniku bimatoprostu:



- 15 47. Způsob přípravy travoprostu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, 7 až 8, 12 až 13, 17 až 18, 22 až 23, 29 až 30 a 34 a 35.

20

Konec dokumentu
