

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.12.2004**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.12.2003**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2003/0329379**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2006**
(Věstník č. 11/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2004/005028**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2005/058812**

(21) Číslo dokumentu:

2006-386

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)
C07D 309/12 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY, London, GB

(72) Původce:

Clissold Derek, Wyndham, Wokingham, GB
Craig Stuart, Wilbert, Brampton, CA
Gadikota Rajendrakumar, Reddy, Liverpool, NY, US
He Min, Groton, MA, US
Jurayj Jurjus, Fayez, Acton, MA, US
Kazerani Shahrokh, Leominster, MA, US
Rannala Erwin, Douglas, Cork, IE
Sharma Pradeep, Kumar, Westford, MA, US

(74) Zástupce:

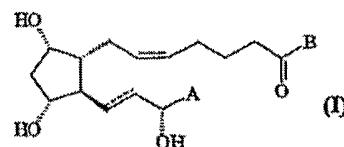
Společná advokátní kancelář Všetečka Zelený Švorčík
Kalenský a partneři, JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2,
Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky 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 substituována 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 substituována 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 popsány nové meziprodukty vznikající při tomto způsobu.



Způsob syntézy prostaglandinů

Oblast techniky

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

Dosavadní stav techniky

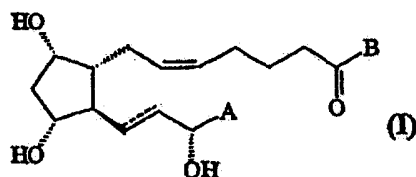
PGF_α prostaglandiny a analogy prostaglandinů obsahují cyklopentylový kruh nesoucí dvě hydroxylové skupiny v cis konfiguraci a dva postranní řetězce v trans konfiguraci. Uvedené postranní řetězce mohou obsahovat dvojné vazby a různé substituenty. Tyto sloučeniny nalézají celou řadu terapeutických využití, 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 02/096868, WO 02/090324 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 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 ;
- B je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího skupinu OR'' a skupinu NHR'' , kde R'' představuje C_1-C_6 alkylovou skupinu; a
- ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu.

Schéma 1 znázorňuje postup syntézy prostaglandinů obecného vzorce (I), při které se vychází z allylcyklopentenonu obec-

ného vzorce (X) a substituovaného alkenu obecného vzorce (IX)
(kde P je skupina chránící hydroxylovou skupinu):

Schéma 1

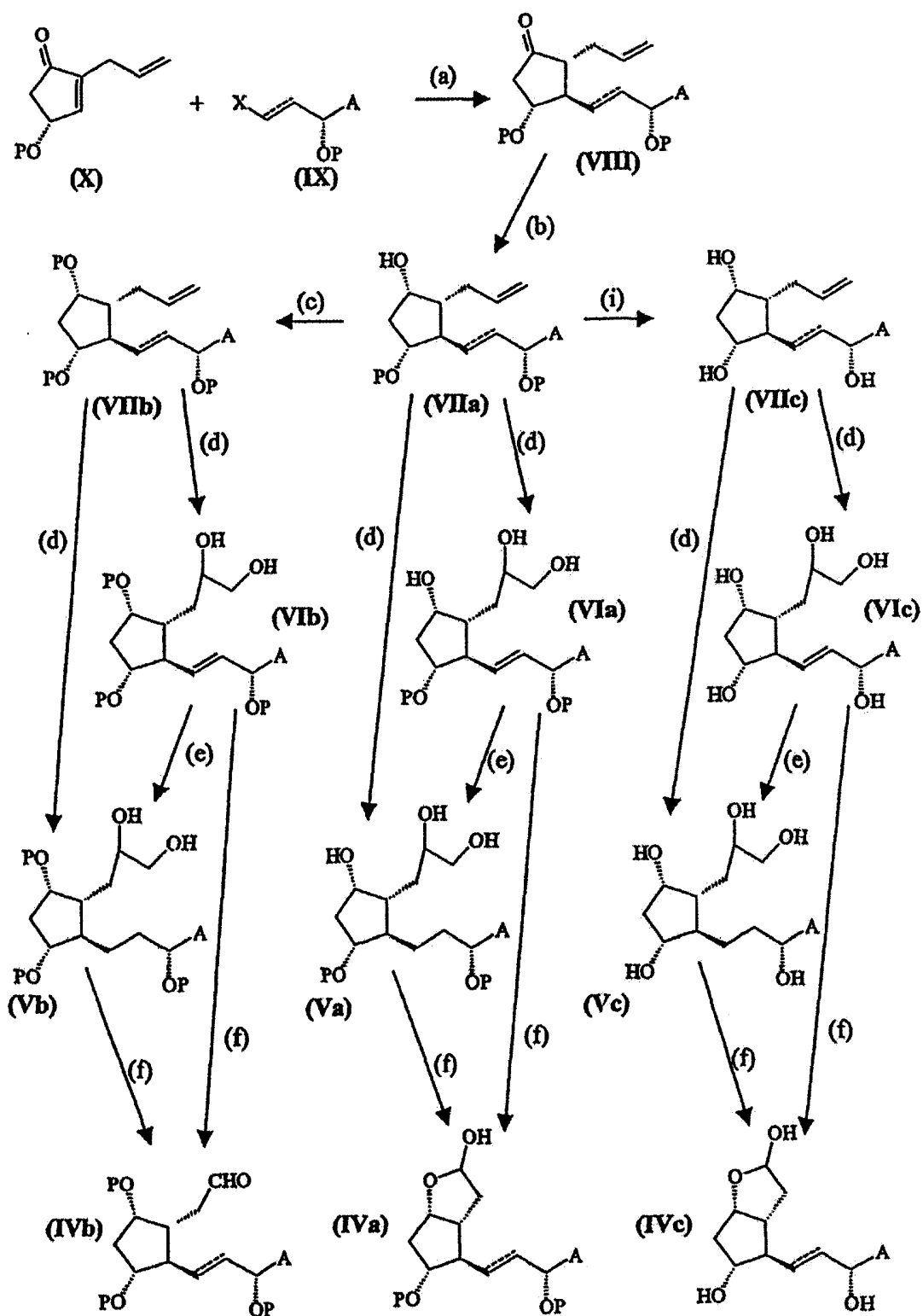
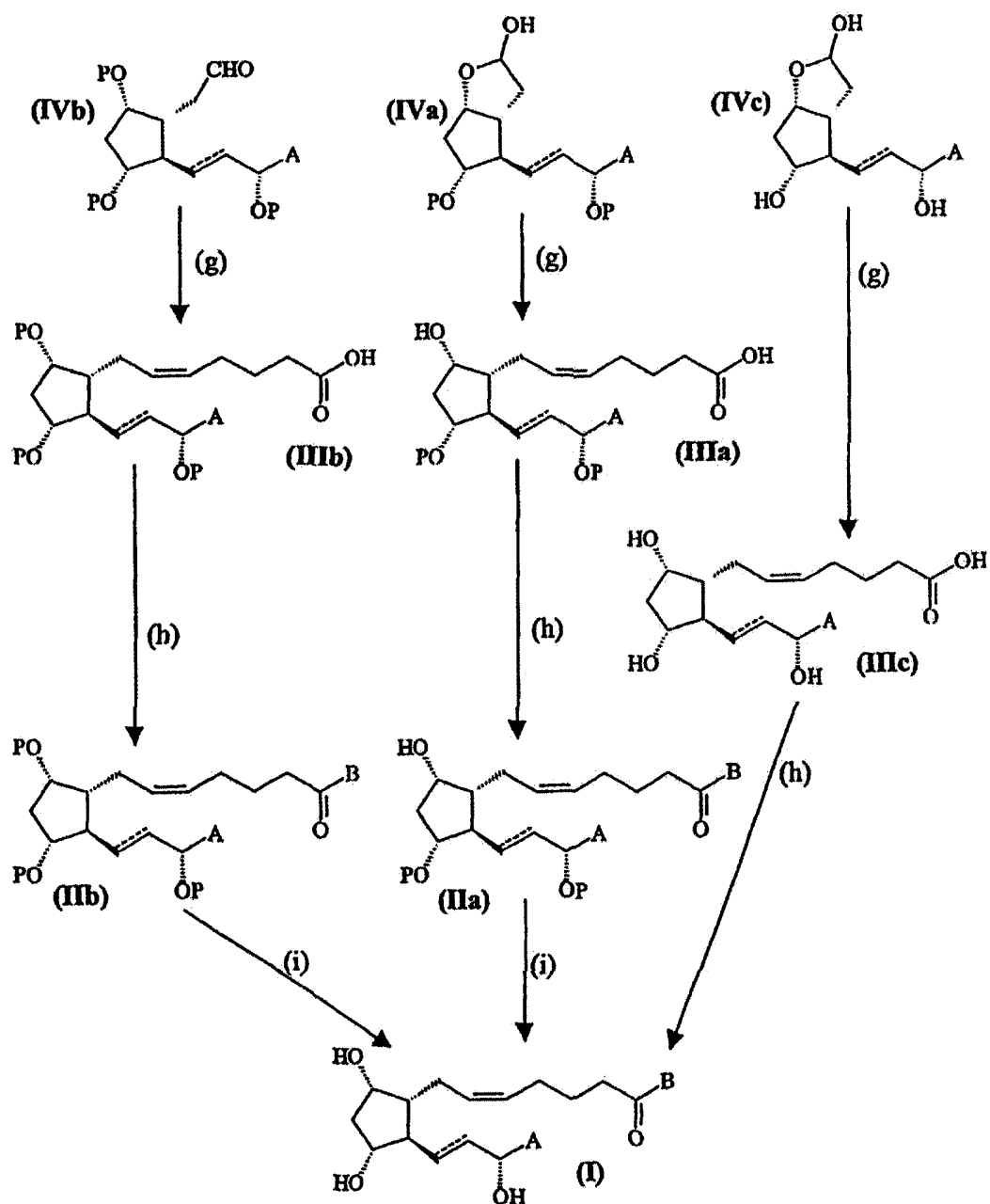


Schéma 1 - pokračování

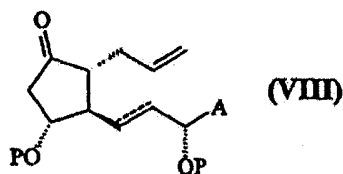


(a) 1,4 adice kuprátového reakčního činidla vytvořeného ze
sloučeniny obecného vzorce (IX); (b) stereoselektivní redukce;
(c) ochránění skupinou chránící hydroxylovou skupinu; (d) di-

hydroxylace; (e) redukce; (f) odštěpení diolu; (g) Wittigova reakce; (h) esterifikace nebo amidace; (i) odchránění.

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.

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



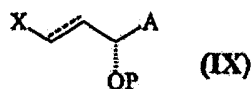
kde

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

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

při kterém sloučenina obecného vzorce (IX):

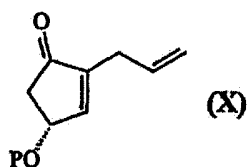


kde

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

X je odstupující skupina,

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



kde P má shora uvedený význam.

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

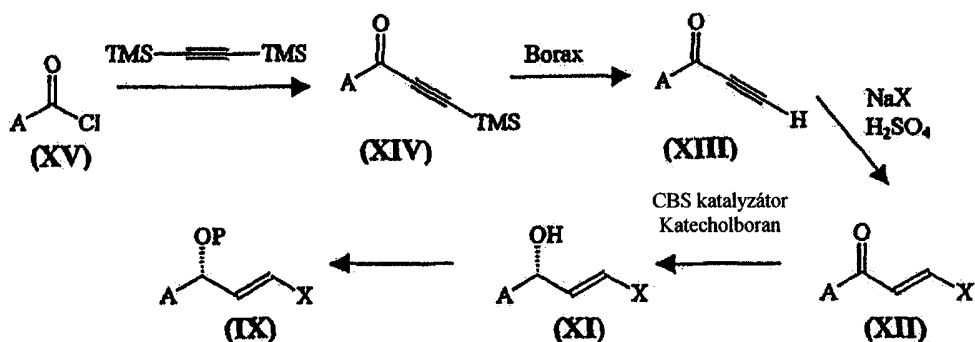
Způsoby vytváření vhodných kuprátových reakčních činidel ze sloučenin obecného vzorce (IX) jsou odborníkovi v daném oboru dobře známé. Tak například, sloučeniny, ve kterých X představuje atom jodu, mohou po dobu 1 hodiny reagovat s lithiovaným alkanem, např. n-BuLi, v rozpouštědle, jako je

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 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:

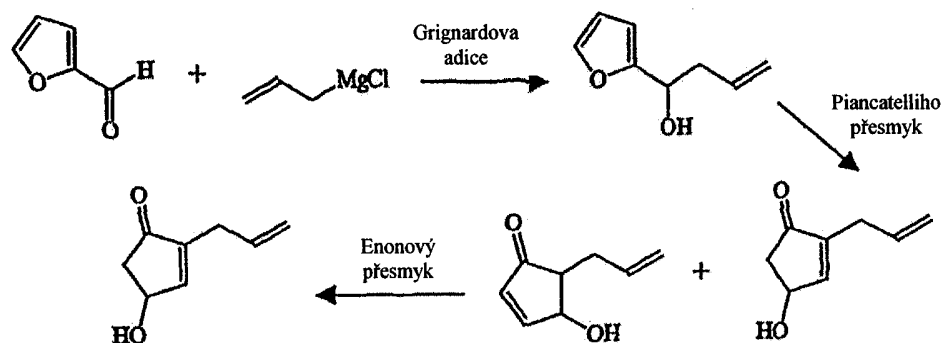
- a) reakci chloridu kyseliny obecného vzorce (XV) s bis(tri-alkylsilylacetylen)em za vzniku acetyleny obecného vzorce (XIV);
- b) reakci acetyleny obecného vzorce (XIV) se slabou bází za vzniku acetyleny obecného vzorce (XIII);
- c) hydrohalogenací acetyleny obecného vzorce (XIII) za vzniku vinylhalogenidu 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 02/90324.

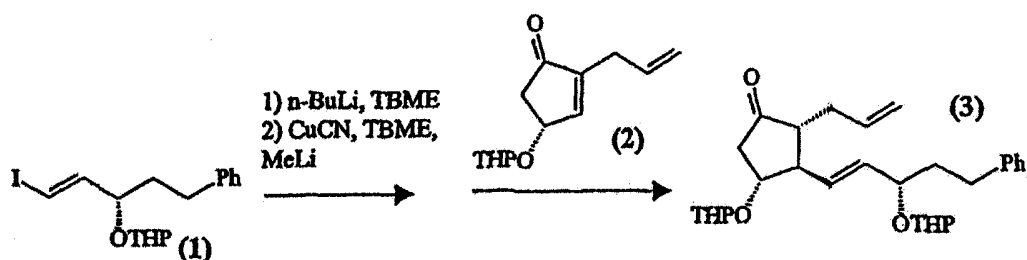
Cyklopentenony obecného vzorce (X) se mohou připravovat ze snadno dostupných výchozích sloučenin, jako jsou allylmagnesiumchlorid a 2-furaldehyd:



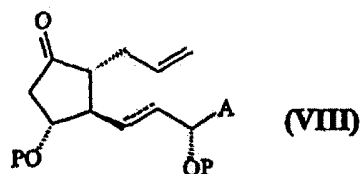
Vzniklý racemický cyklopentenon se může štěpit pomocí standardních postupů, přičemž hydroxylová skupina by měla být ochráněna. Další způsoby přípravy cyklopentenonů obecného

vzorci (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:

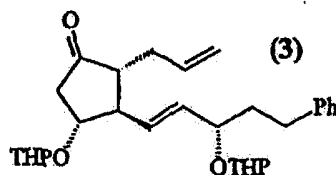


V dalším aspektu se předmětný vynález týká sloučenin obecného vzorce (VIII):

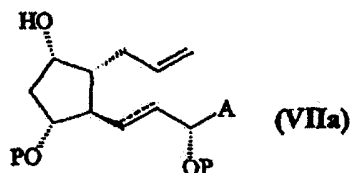


kde A, P a ----- mají shora definovaný význam.

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



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



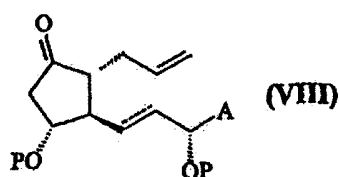
kde

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

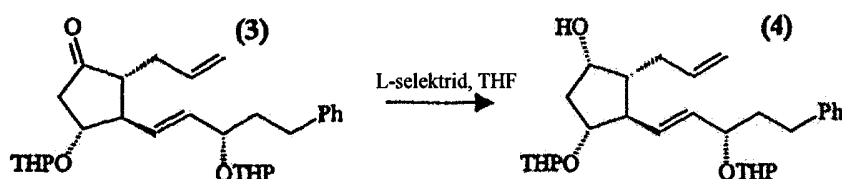
A, P a  mají shora definovaný význam

podrobena selektivní redukci.

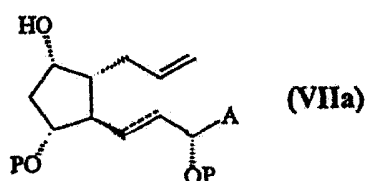
Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránicí skupinu. Výhodně skupina P představuje THP chránicí skupinu.

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

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

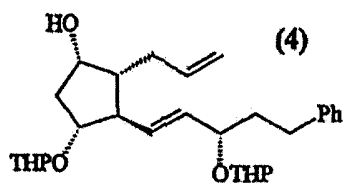


V dalším aspektu se tento vynález týká sloučenin obecného vzorce (VIIa):

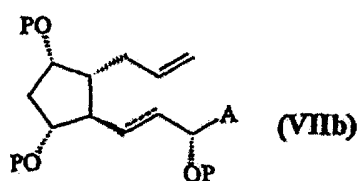


kde A, P a ~~-----~~ mají výše uvedené významy.

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:



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



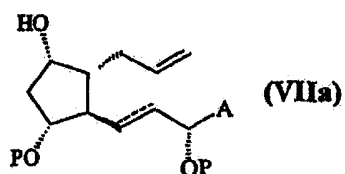
kde

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 se sloučenina obecného vzorce (VIIa):



kde

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

chrání skupinou chránící hydroxylovou skupinu.

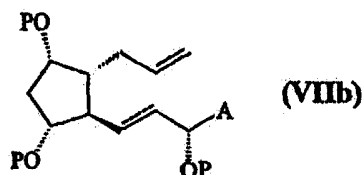
Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránící skupinu. Výhodně skupina P představuje THP chránící skupinu.

Způsoby chránění hydroxylových skupin jsou zkušenému odborníkovi dobře známé. 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.

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

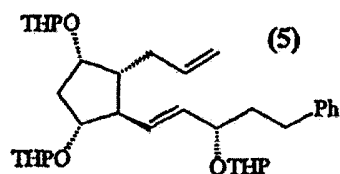


V dalším aspektu se tento vynález týká sloučenin obecného vzorce (VIIb):

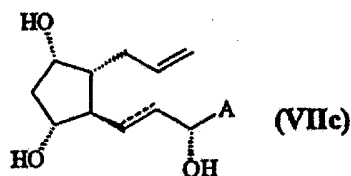


kde A, P a --- mají výše uvedené významy.

Ve výhodném provedení se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce (VIIb), 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 (VIIc):

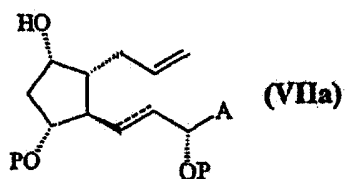


kde

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 ; a

--- představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

při kterém se sloučenina obecného vzorce (VIIa):



kde

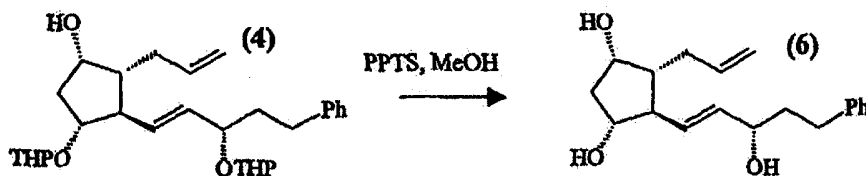
A, P a ~~-----~~ mají shora definovaný význam

odchraňuje.

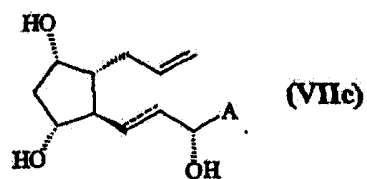
Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránicí skupinu. Výhodně skupina P představuje THP chránicí skupinu.

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

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

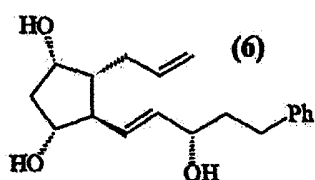


V dalším aspektu se předmětný vynález týká sloučenin obecného vzorce (VIIc):

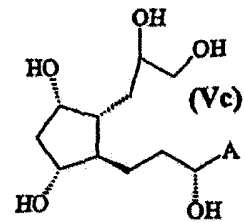
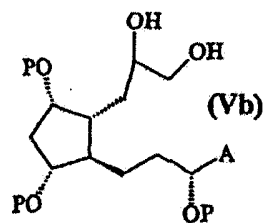
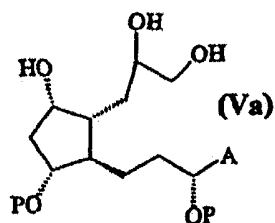
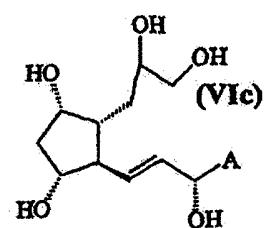
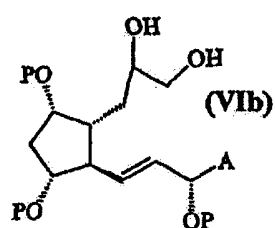
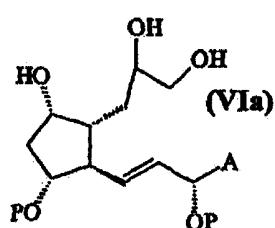


kde A a ~~-----~~ mají výše definovaný význam.

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



V dalším aspektu se tento vynález týká způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce (VIa), (VIb), (VIc), (Va), (Vb) nebo (Vc):

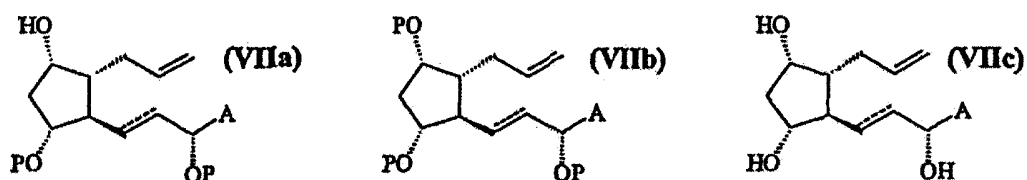


kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je 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;

při kterém se sloučenina obecného vzorce (VIIa), sloučenina obecného vzorce (VIIb) nebo sloučenina obecného vzorce (VIIc)



kde

A a P mají výše uvedené významy a

— představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu,

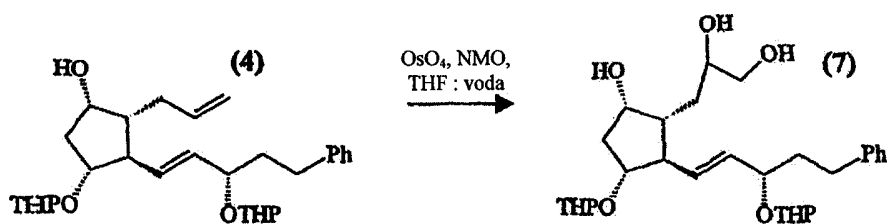
podrobuje dihydroxylaci.

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

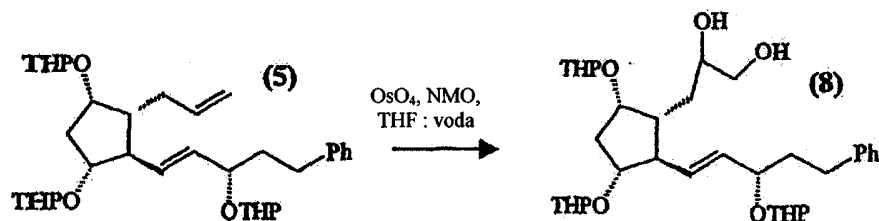
Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránicí skupinu. Výhodně P představuje THP chránicí skupinu.

Vhodné způsoby dihydroxylace dvojných vazeb jsou odborníkovi v daném oboru dobře známé. 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.

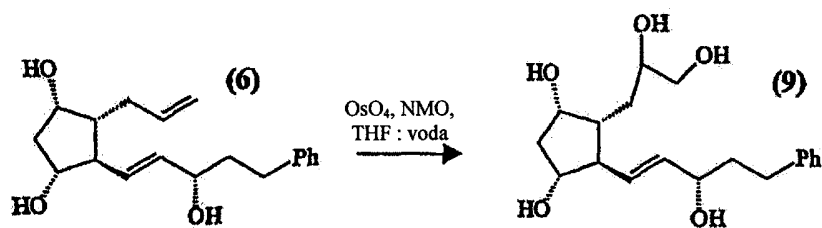
Ve výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, --- představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce (VIIa) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (VIa):



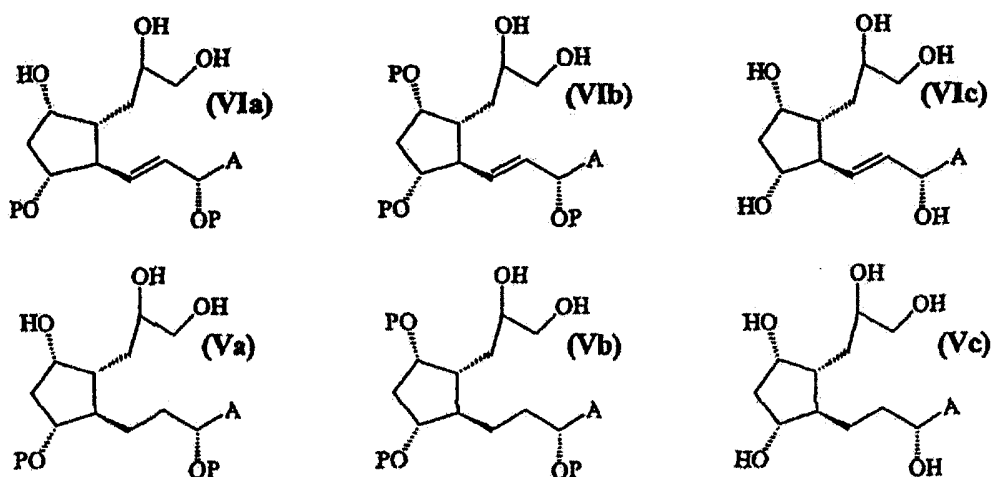
Ve druhém výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, --- představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce (VIIb) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (VIb):



Ve třetím výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, --- představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce (VIc) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (VIc):

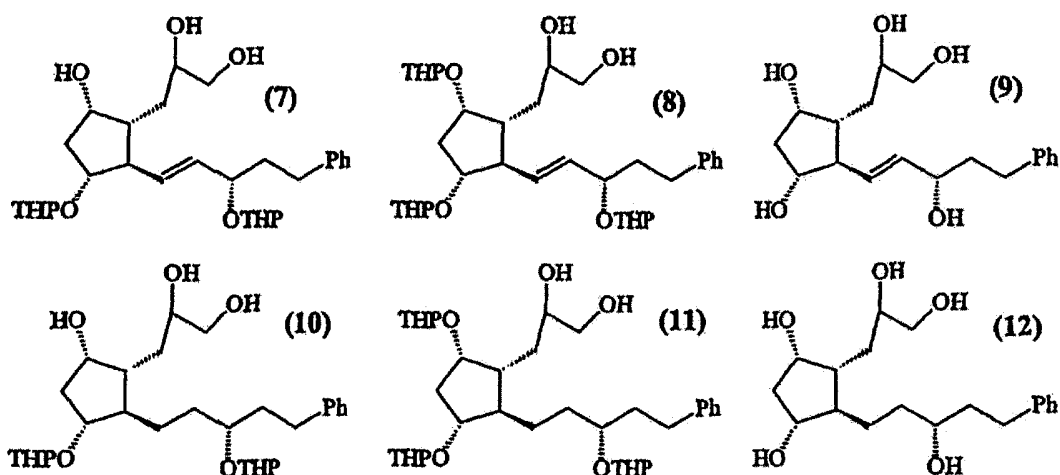


Dalším aspektem tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecných vzorců (VIa), (VIb), (VIc), (Va), (Vb) a (Vc):

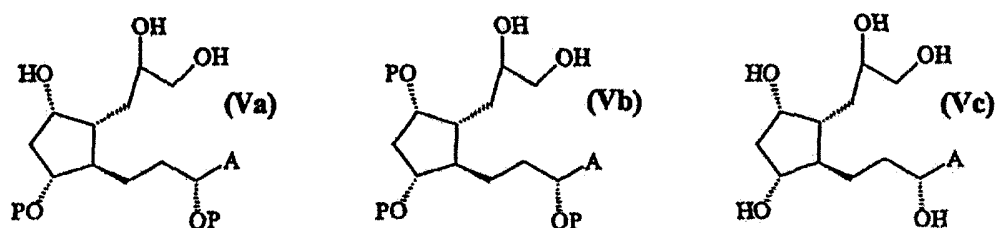


kde A a P mají výše definovaný význam.

Ve výhodném provedení se předmětný vynález týká sloučenin obecných vzorců (VIa), (VIb), (Va) a (Vb), kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a P představuje THP skupinu, a sloučenin obecných vzorců (VIc) a (Vc), kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$:



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



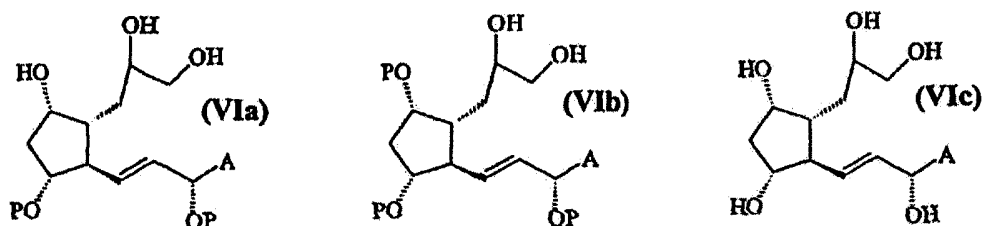
kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1 - C_6 alkylovou skupinu; C_7 - C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je ary-

lová 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;

při kterém je sloučenina obecného vzorce (VIa), sloučenina obecného vzorce (VIb) nebo sloučenina obecného vzorce (VIc):



kde A a P mají shora uvedený význam,

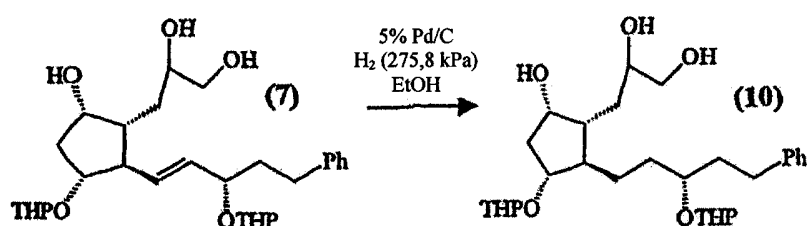
podrobena redukci dvojné vazby.

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

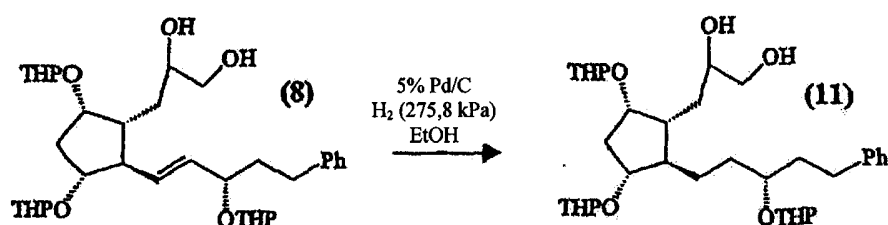
Vhodné způsoby redukce dvojných vazeb jsou zkušenému odborníkovi dobře známe. Při výhodném způsobu se uvedená dvojná vazba hydrogenuje, např. zaváděním vodíku při tlaku 275,8 kPa (40 psi) do reakční směsi, která obsahuje kataly-

zátor, jímž je 5% Pd na aktivním uhlí, přičemž tato reakce se provádí v ethanolu jakožto rozpouštědlo.

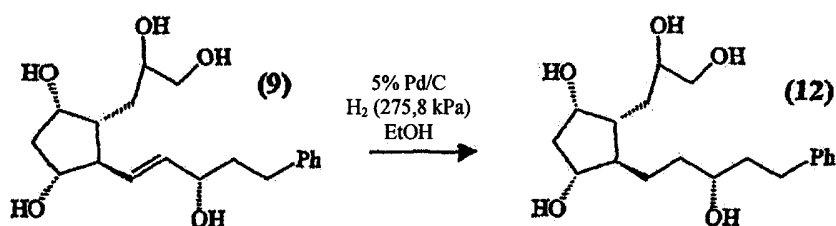
Ve výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a sloučenina obecného vzorce (VIa) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (Va):



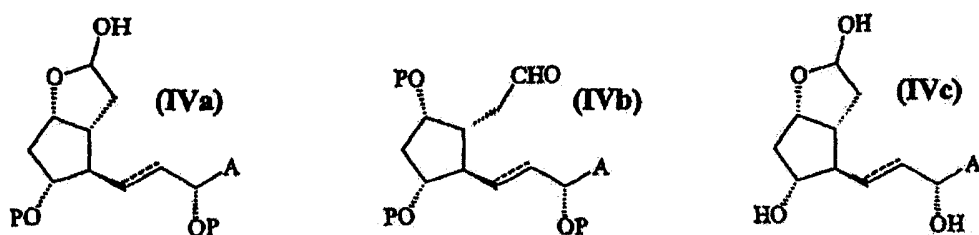
Ve druhém výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a sloučenina obecného vzorce (VIb) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (Vb):



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):



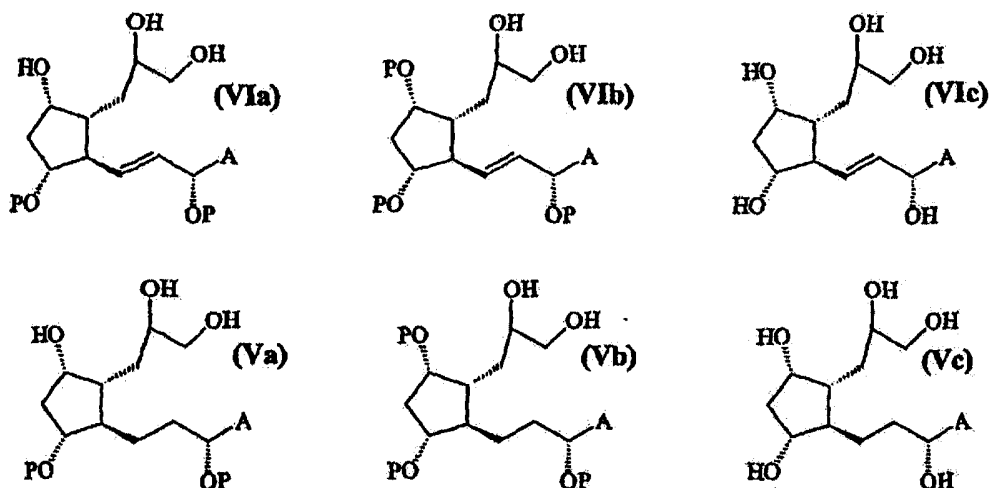
kde

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):



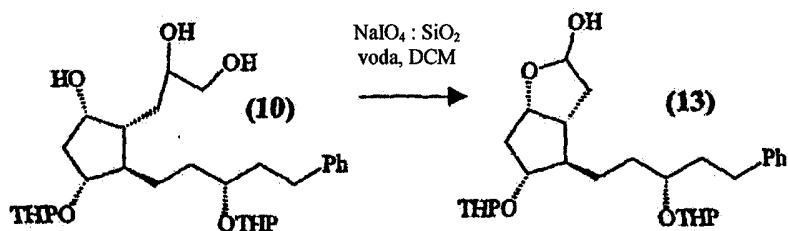
kde A a P mají shora uvedený význam,

podrobena reakci, při níž dochází k odštěpení diolu.

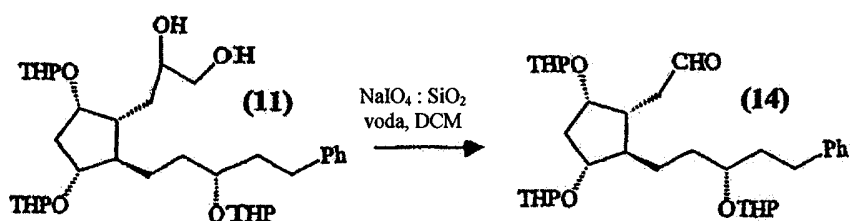
Skupina P vhodně představuje tetrahydropyranylovou (THP) nebo silyletherovou chránicí skupinu. Výhodně představuje P THP chránicí skupinu.

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.

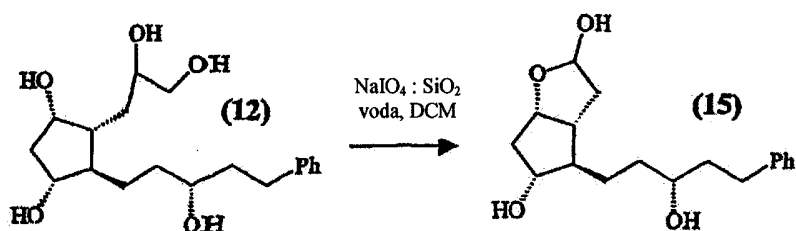
Ve výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, ~~-----~~ představuje jednoduchou vazbu a sloučenina obecného vzorce (Va) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IVa):



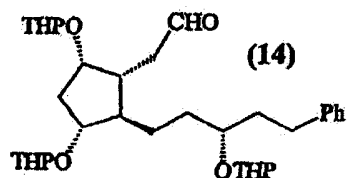
Ve druhém výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, — představuje jednoduchou vazbu a sloučenina obecného vzorce (Vb) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IVb):



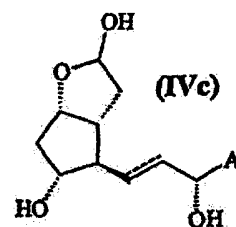
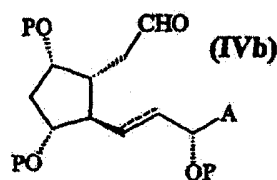
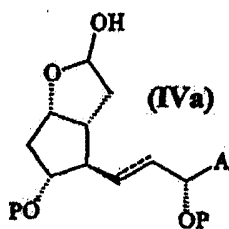
Ve třetím výhodném provedení tohoto vynálezu A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, — představuje jednoduchou vazbu a sloučenina obecného vzorce (Vc) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IVc):



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):



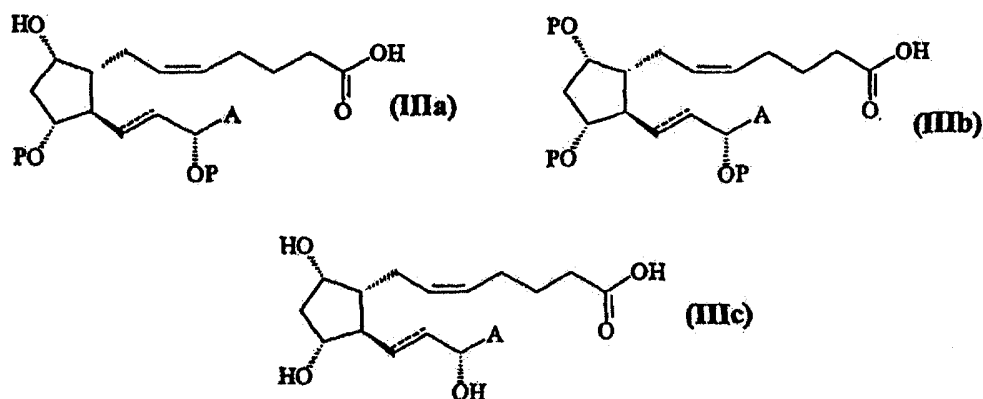
kde

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;

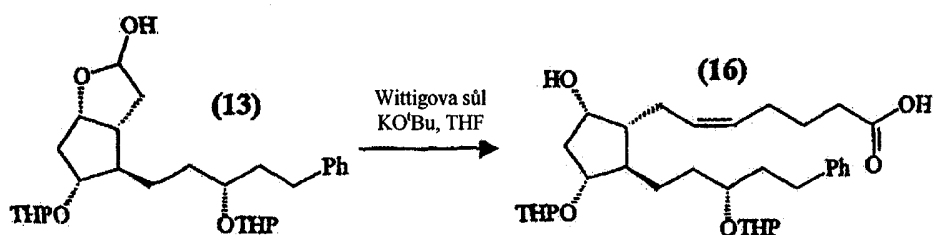
mohou reagovat s Wittigovými reakčními činidly za vzniku sloučenin obecných vzorců (IIIa), (IIIb) a (IIIc):



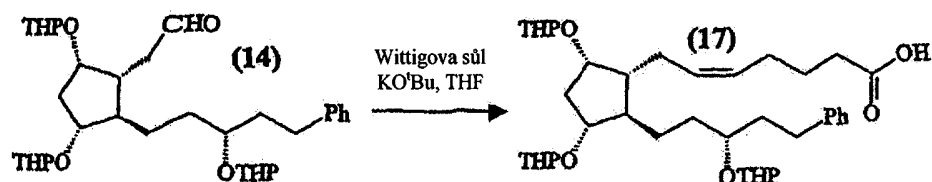
kde A, P a ----- mají shora uvedený význam.

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.

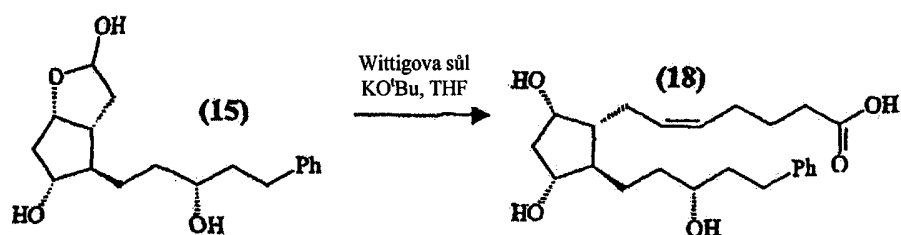
Například sloučenina obecného vzorce (IVa), ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ----- představuje jednoduchou vazbu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIIa):



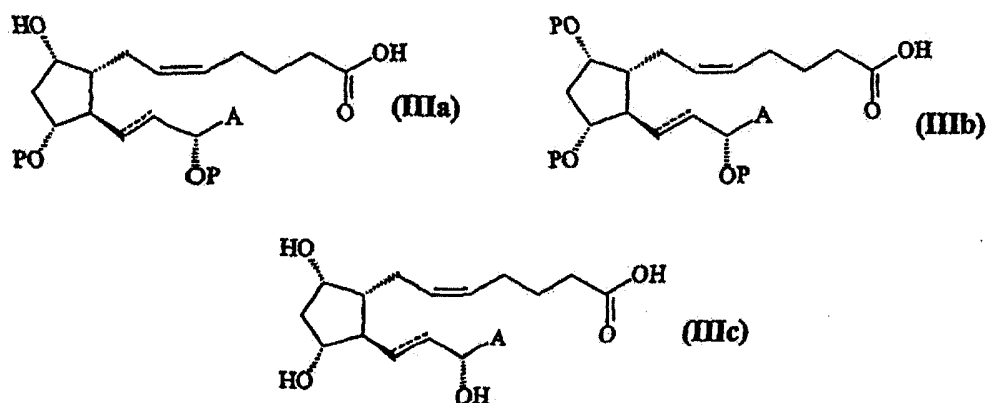
Podle druhého příkladu reaguje sloučenina obecného vzorce (IVb), ve kterém A představuje skupinu (CH₂)₂Ph, P představuje THP skupinu a --- představuje jednoduchou vazbu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIIb):



Podle třetího příkladu reaguje sloučenina obecného vzorce (IVc), ve kterém A představuje skupinu (CH₂)₂Ph a --- představuje jednoduchou vazbu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIIc):



Sloučeniny obecných vzorců (IIIa), (IIIb) nebo (IIIc):



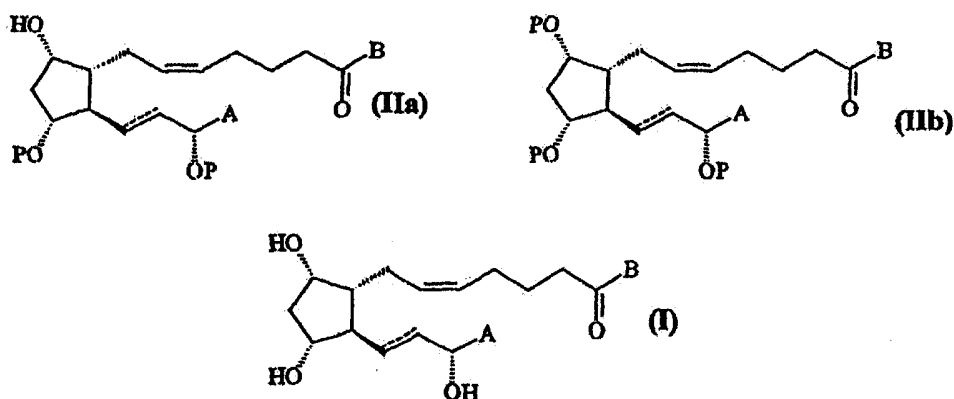
kde

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;

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



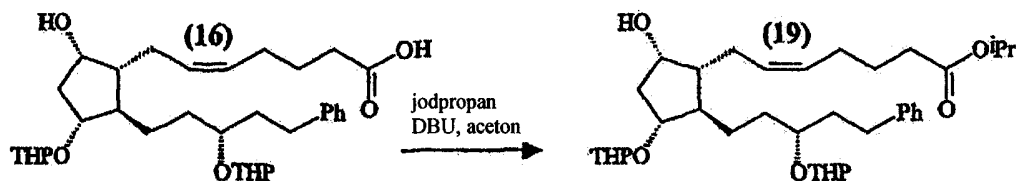
kde A, P a ~~-----~~ mají shora uvedený význam a

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

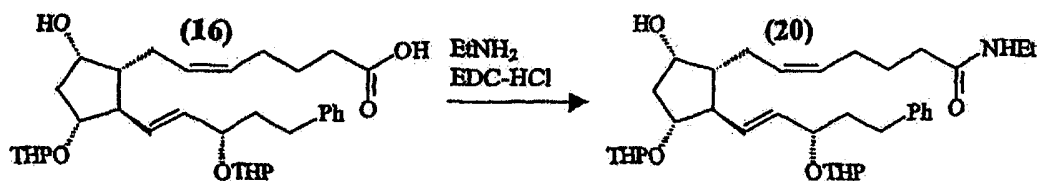
Vhodná esterifikační/amidační reakční činidla budou odborníkovi v dané oblasti techniky dobře známa. Výhodným esterifikačním reakčním činidlem je 2-jodpropan (isopropyljodid), přičemž reakční směs dále obsahuje bázi, jako je 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU). Jako rozpouštědlo se vhodně používá 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 víceetapového 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.

Například sloučenina obecného vzorce (IIIa), ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ~~-----~~

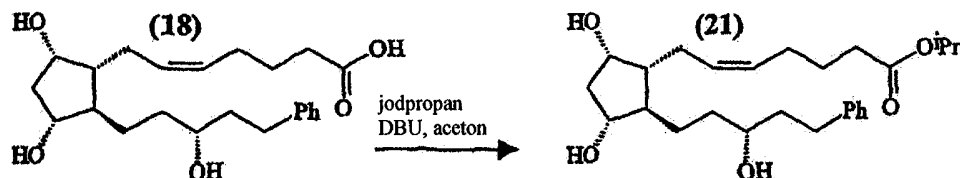
představuje jednoduchou vazbu, se esterifikuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIa):



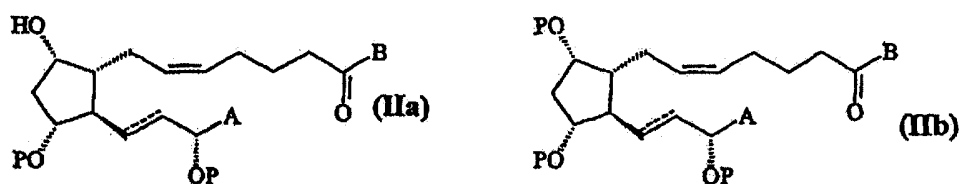
Podle druhého příkladu se sloučenina obecného vzorce (IIIa), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a --- představuje jednoduchou vazbu, amidi-
duje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIa):



Podle třetího příkladu se sloučenina obecného vzorce (IIIc), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ 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

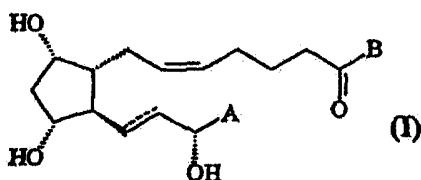
A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1 - C_6 alkylovou skupinu; C_7 - C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je aryllová skupina případně substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkylovou skupinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ; a skupinu $(CH_2)_nOR'$, 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 C_1 - C_6 alkyl,

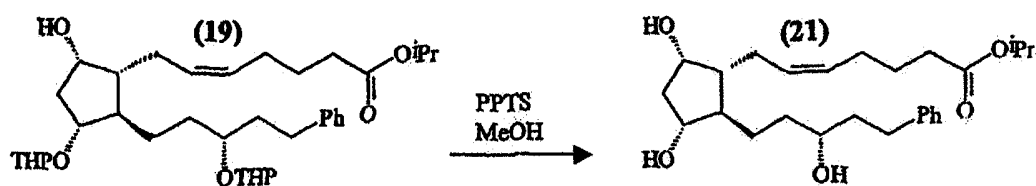
mohou být odchráněny za vzniku sloučenin obecného vzorce (I):



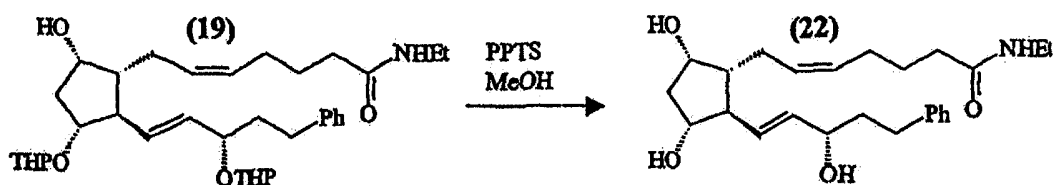
kde A, B a ----- mají shora uvedený význam.

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.

Například sloučeninu obecného vzorce (IIa), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr , je možné odchránit za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I), která je všeobecně známá pod označením latanoprost:



Podle druhého příkladu je možné sloučeninu obecného vzorce (IIa), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, ----- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu NHET , odchránit za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I), která je všeobecně známá pod označením bimatoprost:



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

Schéma 2

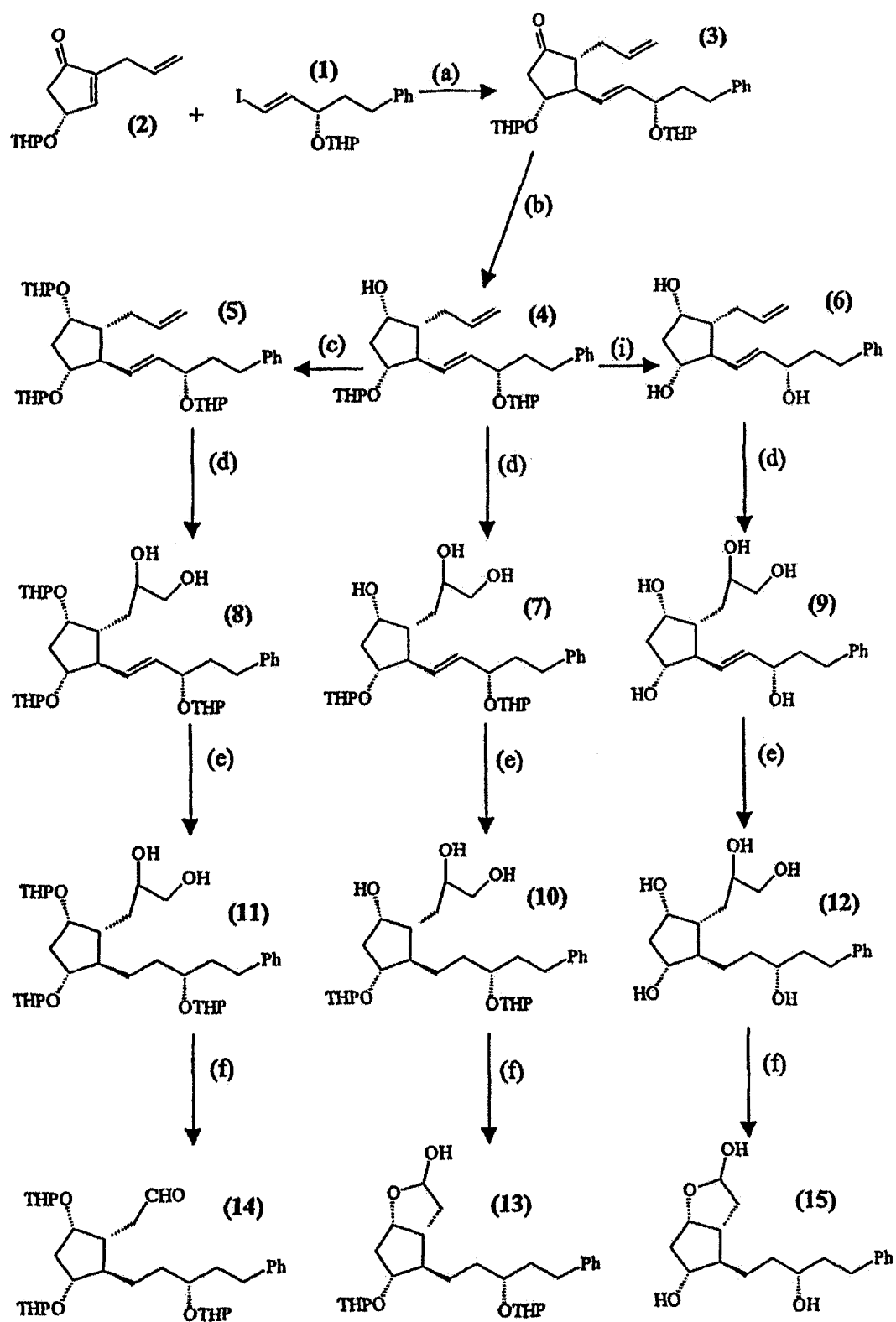
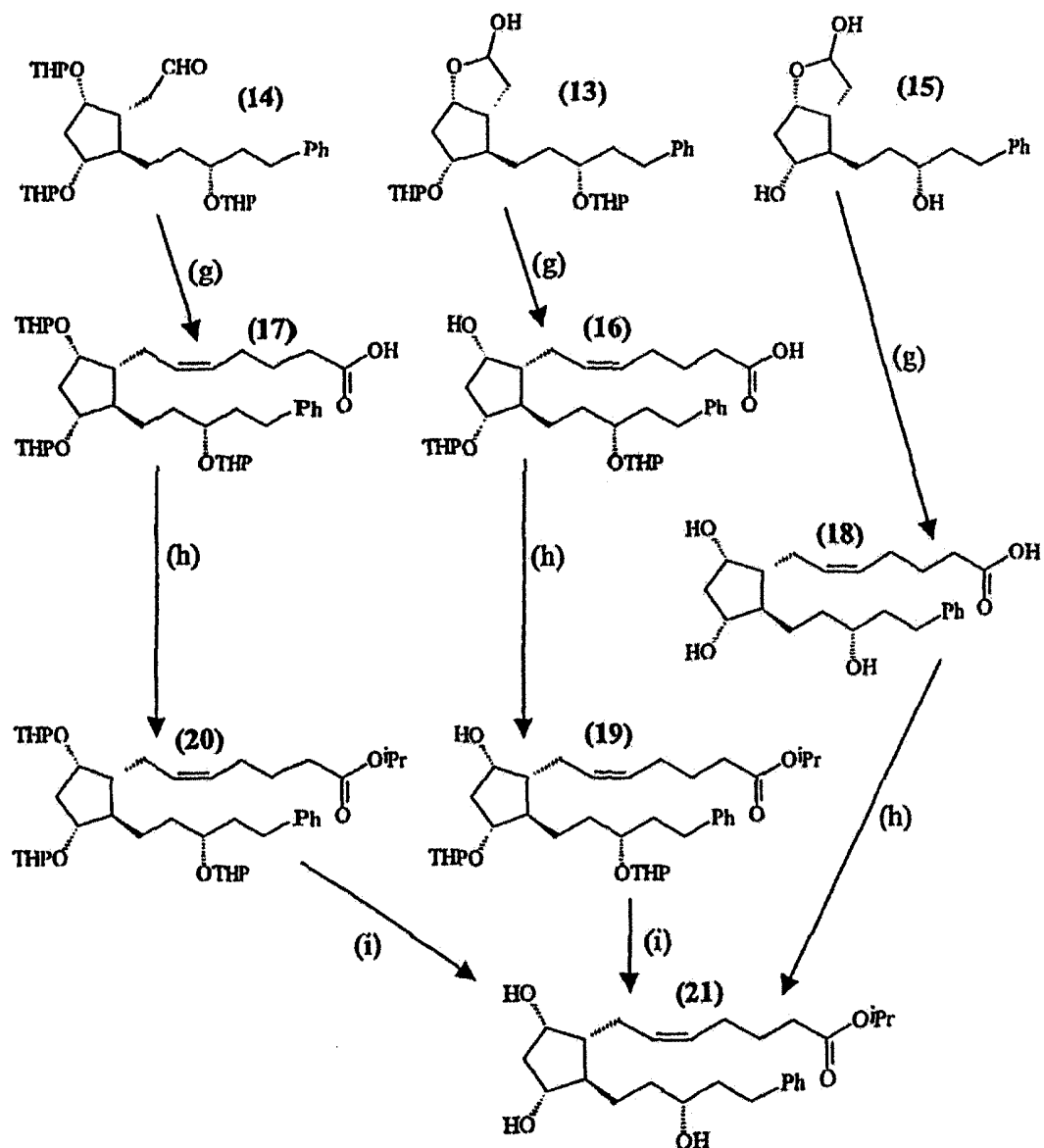


Schéma 2 - pokračování



(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) odchránění.

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

Schéma 3

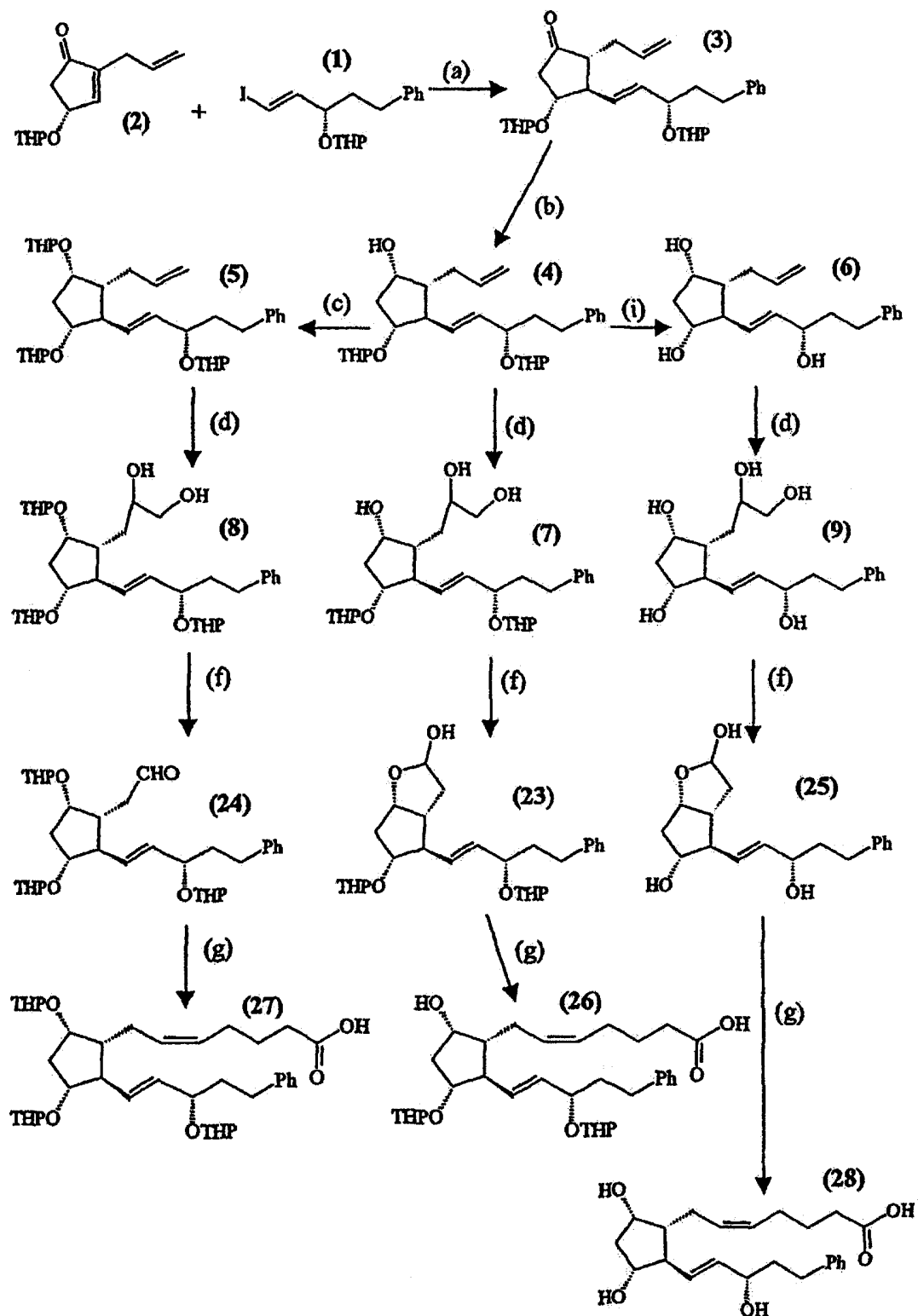
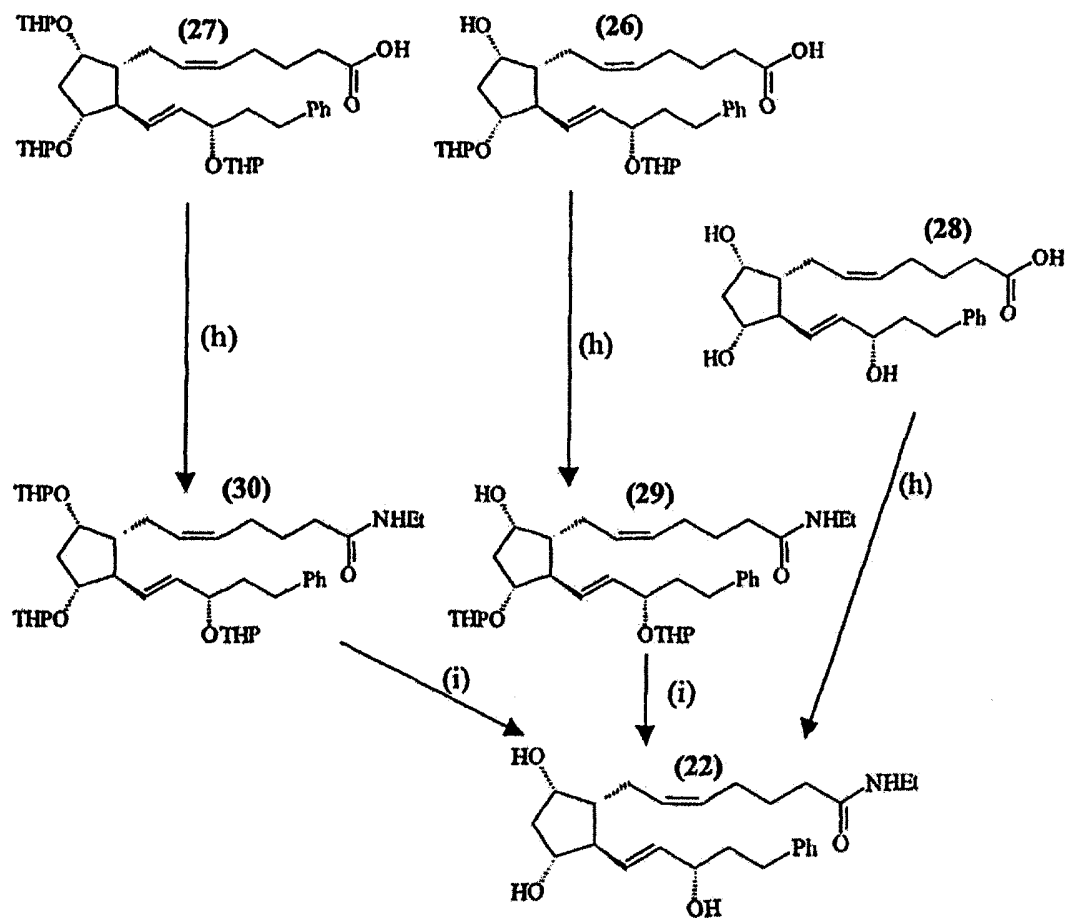


Schéma 3 - pokračování



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

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

Schéma 4

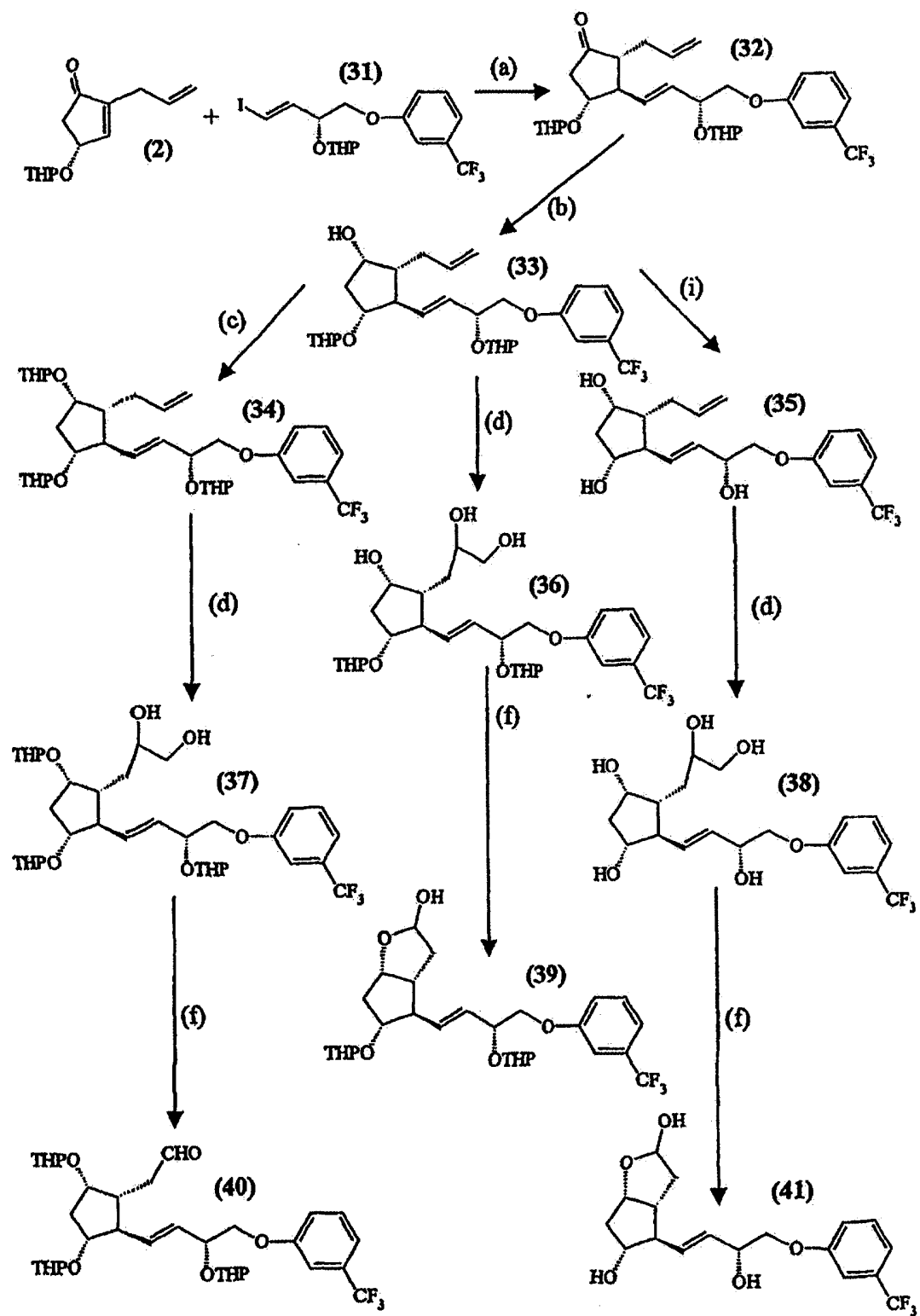
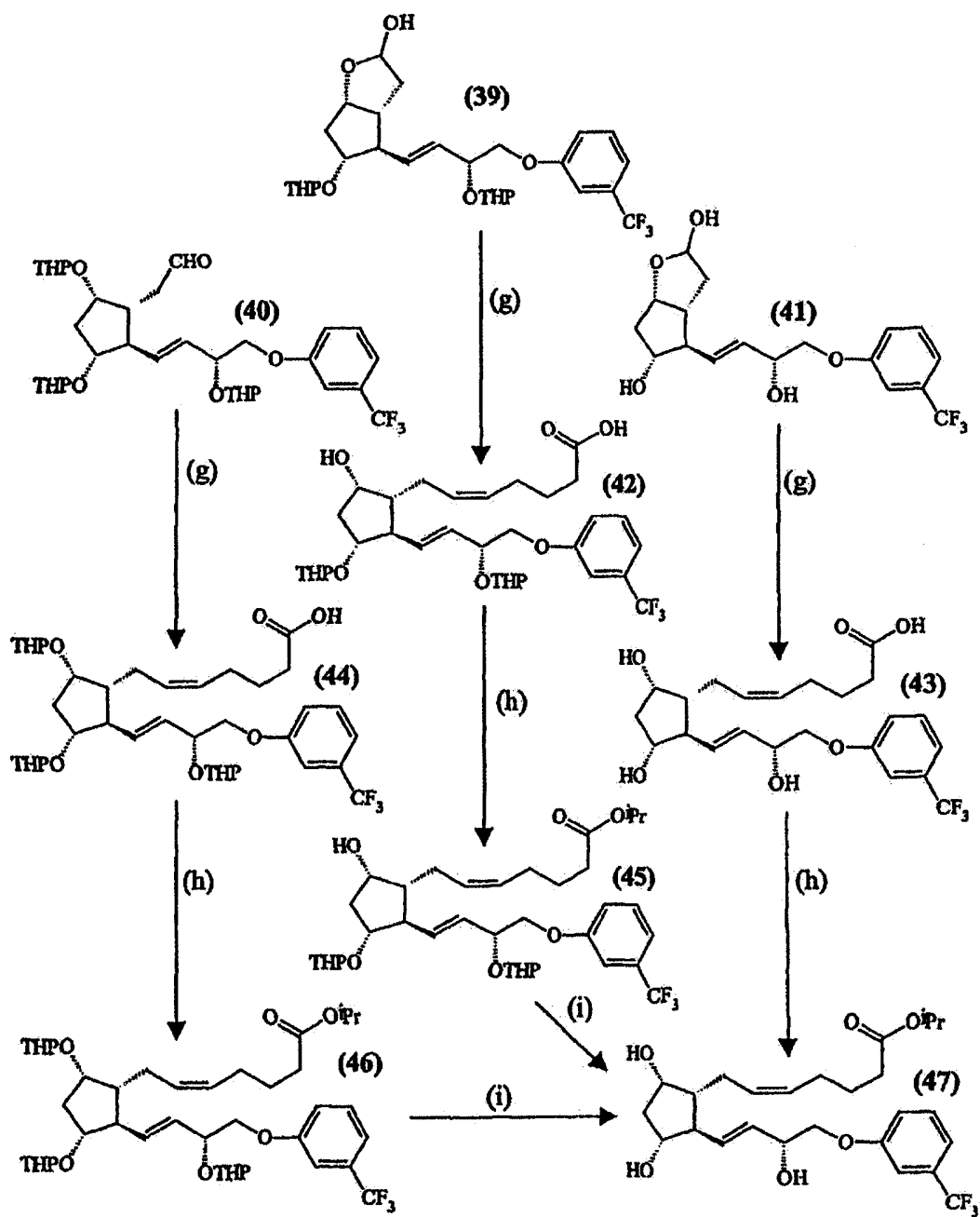


Schéma 4 - pokračování



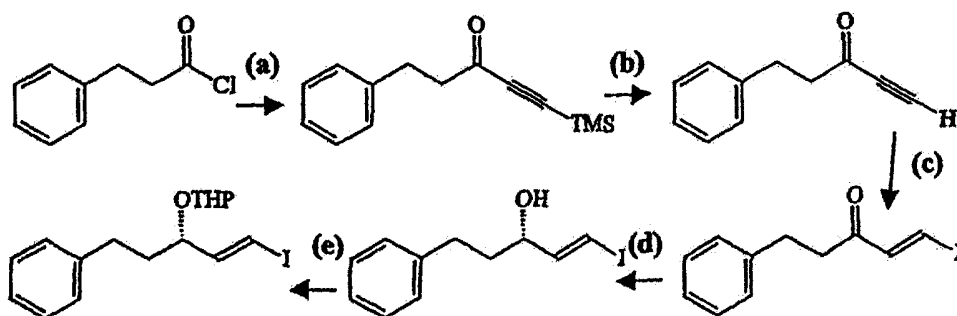
(a) 1,4 adice kuprátového reakčního činidla vytvořeného ze
sloučeniny obecného vzorce (IX); (b) stereoselektivní redukce;
(c) ochránění skupinou chránící hydroxylovou skupinu; (d) di-

hydroxylace; (f) odštěpení diolu; (g) Wittigova reakce;
(h) esterifikace; (i) ochráníení.

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

Příklady provedení 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 ochlazena 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)acetylen (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 $\leq 0\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 bezvodým 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 příkapávací 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 příkapávací 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 bezvodým 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 % EtOAc/heptan (objemová procenta, 5 litrů) jakožto eluentu.

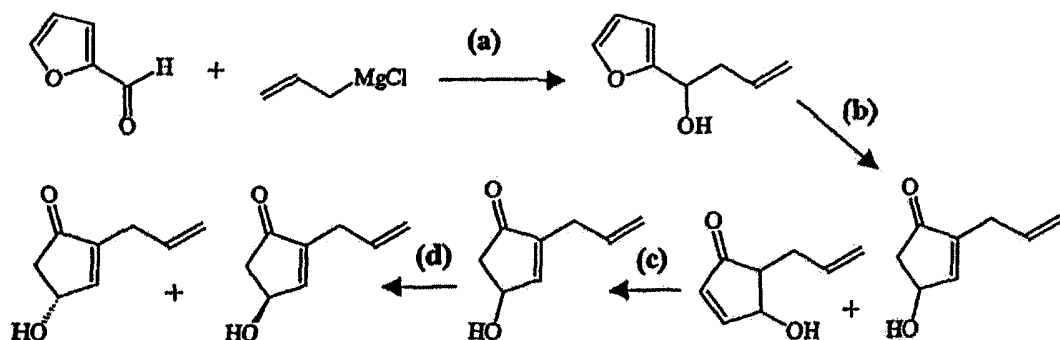
Stupeň (c): Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 5 litrů, která byla vybavena mechanickým míchadlem, přikapávací nálevkou a sondou pro měření vnitřní teploty, byla naplněna olejem připraveným ve stupni (b) (121,36 g, 0,77 mol, 1 ekvivalent), NaI (117,42 g, 0,78 mol, 1,02 ekvivalentu), n-Bu₄NI (28,4 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 H₂SO₄ (348 g). Po přibližně 0,5 hodiny bylo do reakční směsi přidáno další množství 4M H₂SO₄ (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 NaHCO₃ (2 x 750 ml), nasycenou solankou (750 ml), vysušeny nad bezvodým MgSO₄ (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 % EtOAc/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-

oxazoborolidinem (Callery Chemicals, 24,47 ml, 20 mol. %, 1M roztok v toluenu). Směs byla za neustálého míchání ochlazená v lázni aceton-suchý led na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (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 ochlazená na teplotu $\leq -10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lázeň sůl- led) a pomalu k ní byl přidán methanol (150 ml). Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti ($\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$) 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 cyklopentenonu (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 chlazena 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 MgSO_4 . Sušicí činidlo bylo odfiltrováno a filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku. Získaný olej byl kódestilován s toluenem (250 ml) a vysušen ve vysokém vakuu, čímž byl získán červenohnědý viskózní olej (456 g).

Stupeň (c): Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 5 litrů, která byla vybavena mechanickým míchadlem a příívodem 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 MgSO_4 .

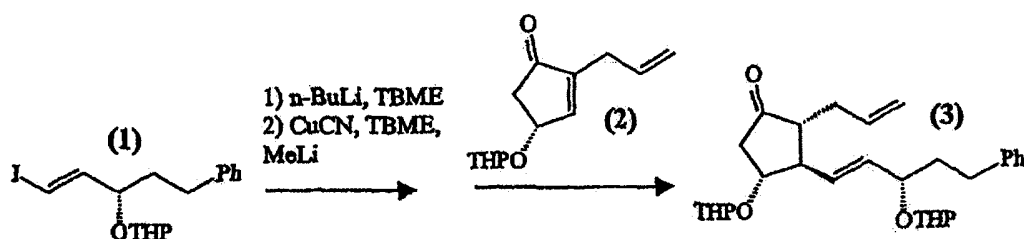
Sušicí činidlo bylo odfiltrováno a filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku za vzniku tmavého viskózního oleje (415 g). Uvedený olej byl chromatografován na silikagelu (1 kg) s elucí směsí ethylacetát/heptan (15:85, 7 litrů), ethylacetát/heptan (30:70, 2 litry) a ethylacetát/heptan (50:50, 5 litrů), čímž 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 vinyliodidu (1) (8,43 g, 22,65 mmol) v terc. butyl-

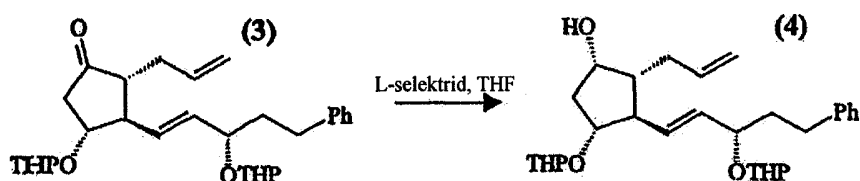
methyletheru (TBME, 40 ml) a ochlazena v lázni aceton-suchý led. K roztoku byl přidán roztok n-butyllithia ve směsi hexanů (2,517M, 9,5 ml, 23,8 mmol) a reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě -78°C .

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

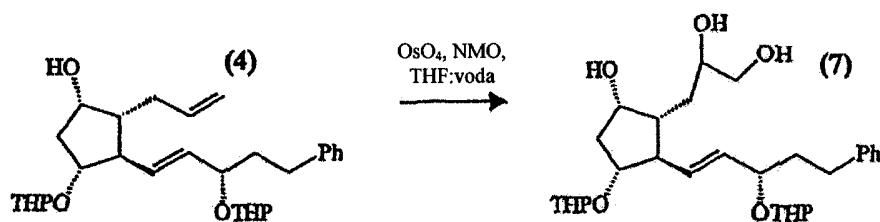


Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml, která byla opatřena magnetickým míchadlem, teplotní sondou a přikapávací nálevkou, byla propláchnuta dusíkem. Baňka byla naplněna roztokem L-selektidu v THF (1M, 16,25 ml, 16,25 mmol) a ochlazená v lázni aceton-suchý led na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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.

Příklad 3a

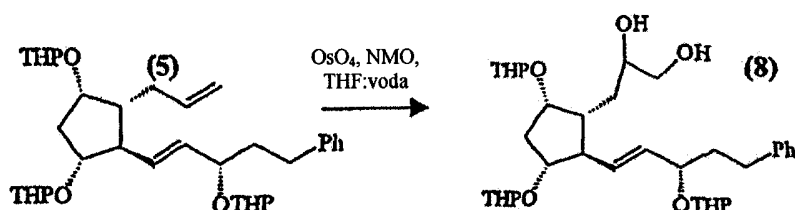
Selektivní dihydroxylace



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 mono-hydrátu 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/dichlor-methan (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.

Příklad 3b

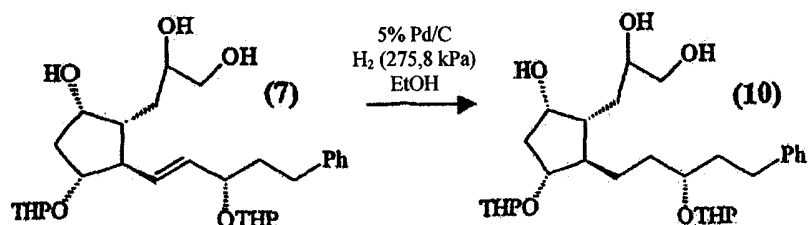
Selektivní dihydroxylace



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.

Příklad 4a

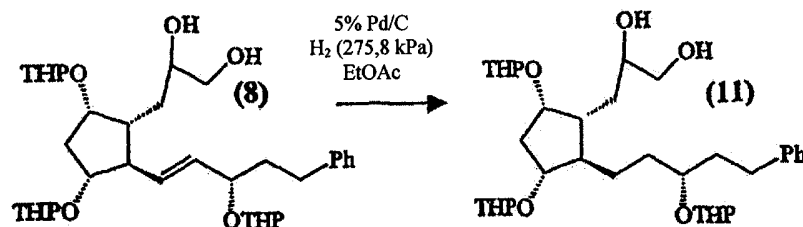
Redukce



Roztok alkenu (7) (2,3 g, 4,6 mmol) v ethanolu (200 ml) a 5% palladia na aktivním uhlí (obsahovalo 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 pokračovala 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 formě oleje (2,1 g, výtěžek 91,3 %).

Příklad 4b

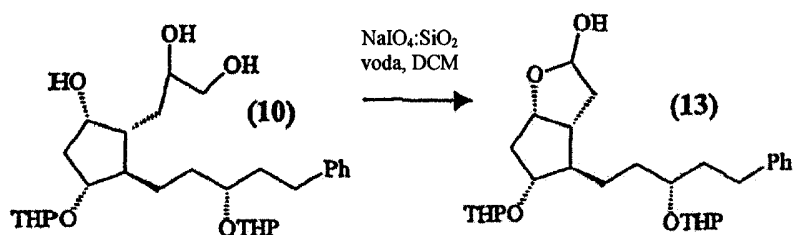
Redukce



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 pokračovala další 1 den. Analýza pomocí ^1H NMR prokázala, že dvojná vazba nebyla zcela zredukována. Reakční směs byla přefiltrována, odpařen 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 %).

Příklad 5a

Odštěpení diolu

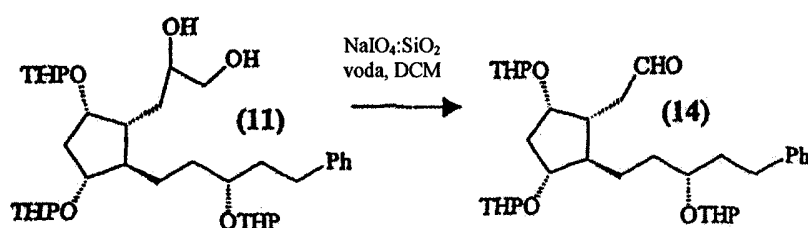


Směs jodistanu sodného (1,90 g, 8,14 mmol), silikagelu (2,00 g) a vody (2 ml) byla míchána dokud nebyl získán volně sypatelný prášek. Tento prášek byl najednou přidán k roztoku triolu (10) (2,10 g, 4,14 mmol) v dichlormethanu (25 ml) a vzniklá směs byla míchána 2 hodiny při teplotě místnosti. Pevné podíly byly odstraněny filtrací přes vrstvu Na_2SO_4 (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.

Příklad 5b

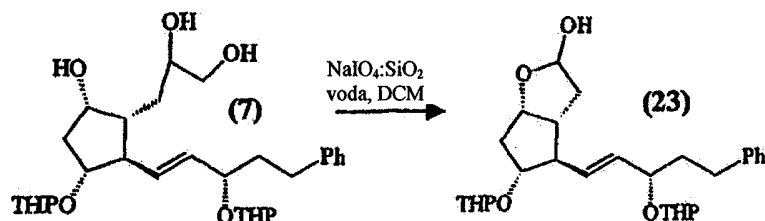
Odštěpení diolu



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 Na_2SO_4 (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.

Příklad 5c

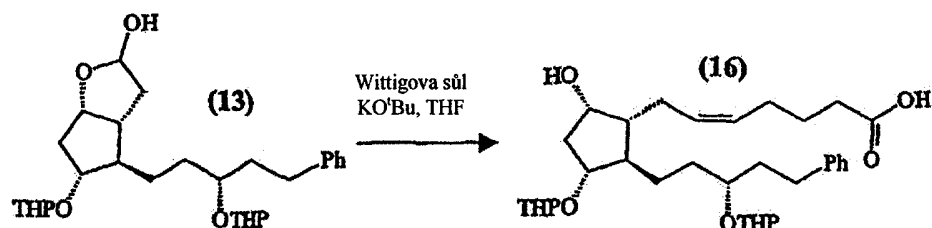
Odštěpení diolu



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

Wittigova olefinace

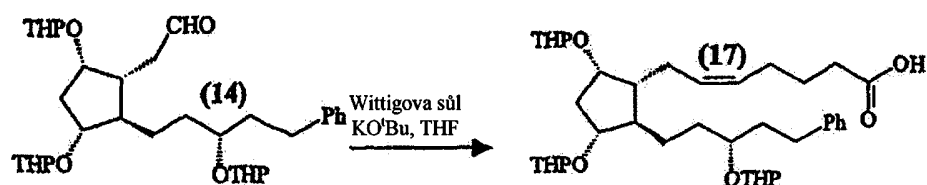


Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml, která byla opatřena magnetickým míchadlem, teplotní sondou a gumovým septem, byla propláchnuta dusíkem. Baňka byla naplněna pevným 4-karboxybutylfosfoniumbromidem (3,67 g, 8,27 mmol) a bezvodým THF (20 ml) a tato směs byla ochlazena v lázni led-methanol na teplotu $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $-9\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzniklá oranžovočervená suspenze byla 1 hodinu míchána při teplotě v rozmezí od -9 do $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 oksy-seleny 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 (Na_2SO_4), pře-

filtrovány 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

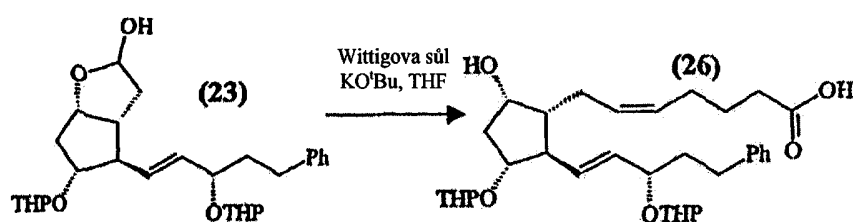


Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml, která byla opatřena magnetickým míchadlem, teplotní sondou a gumovým septem, byla propláchnuta dusíkem. Baňka byla naplněna pevným 4-karboxybutylfosfoniumbromidem (3,51 g, 7,93 mmol) a bezvodým THF (20 ml) a tato směs byla ochlazená v lázni led-methanol 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

Wittigova olefinace

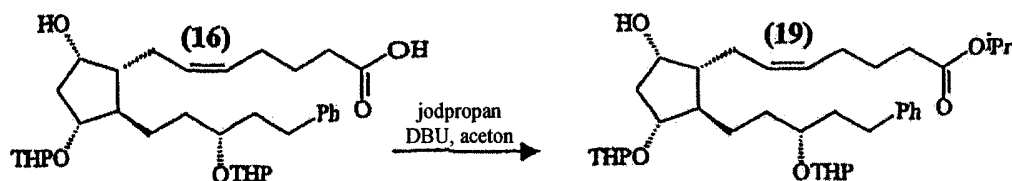


Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 5 litrů, která byla opatřena mechanickým míchadlem, teplotní sondou a gumovým septem, byla propláchnuta dusíkem. Baňka byla naplněna pevným 4-karboxybutylfosfoniumbromidem (360,8 g, 814,4 mmol) a bezvodým THF (1,2 litru) a tato směs byla ochlazena v lázni 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.

Příklad 7a

Esterifikace

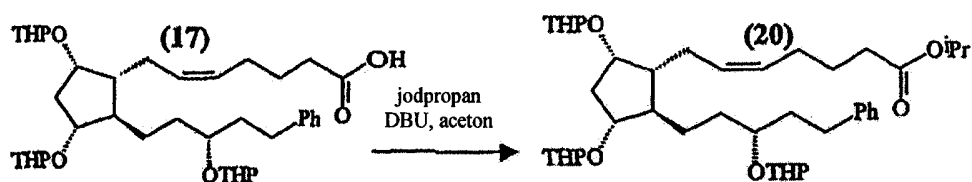


Surový produkt olefinace z příkladu 6a (1,84 g) byl rozpuštěn v acetonu (20 ml) a tento roztok byl ochlazen v ledové lázni. K roztoku byl přidán 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU, 2,02 g, 19,86 mmol) a 2-jodopropan (3,38 g, 13,24 mmol) a vzniklá směs byla ponechána 16 hodin míchat v dusíkové atmosféře 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 hydrogenuhlíčitanu sodného (20 ml) a vysušena (Na_2SO_4). Sušicí činidlo bylo odfiltrováno a filtrát byl odpa-

řen 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.

Příklad 7b

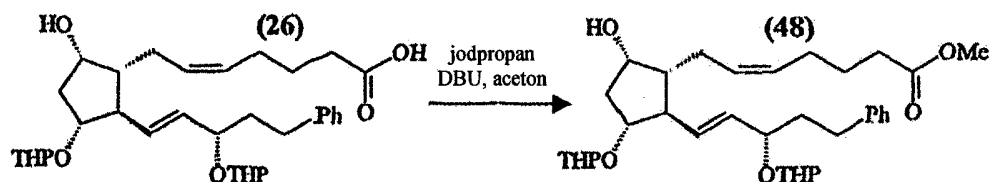
Esterifikace



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-jodopropan (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 citrónové (75 ml). Jednotlivé vrstvy byly od sebe odděleny, organická vrstva byla promyta vodou (75 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (75 ml) a vysušena (Na_2SO_4). Sušicí 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.

Příklad 7c

Esterifikace

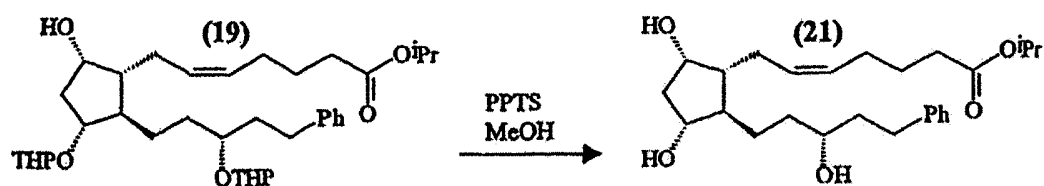


Spojené filtráty obsahující kyselinu (26) z příkladu 6c byly převedeny do suché tříhrdlé baňky s kulatým dnem o objemu 5 litrů, která byla opatřena mechanickým míchadlem, teplotní sondou a přikapávací nálevkou. Obsah baňky byl v ledové lázni ochlazen na 5 °C a smíchán s 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enem (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 (Na_2SO_4). Sušící 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.

Příklad 8a

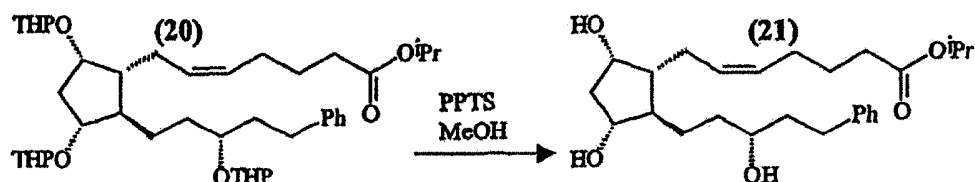
Odchránění



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 liter), ethylacetát/heptan (50:50, 1 liter) 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.

Příklad 8b

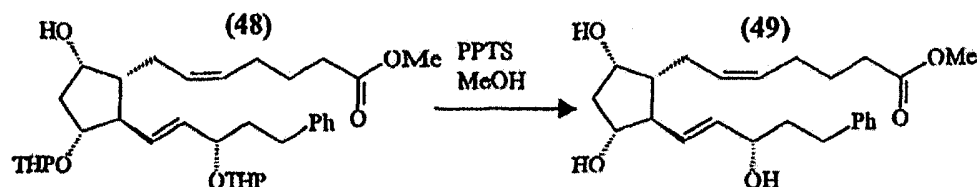
Odchránění



K roztoku esteru (20) (2,15 g, 3,15 mmol) v methanolu (40 ml) byl přidán pyridinium-p-toluensulfonát (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 hydrogenuhličitan 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 hydrogenuhličitanu 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 liter) a ethylacetát/heptan (50:50, 1 liter), čímž byl získán latanoprost (21) ve formě bezbarvého oleje (1,14 g, výtěžek 83,7 %). ^1H NMR spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

Příklad 8c

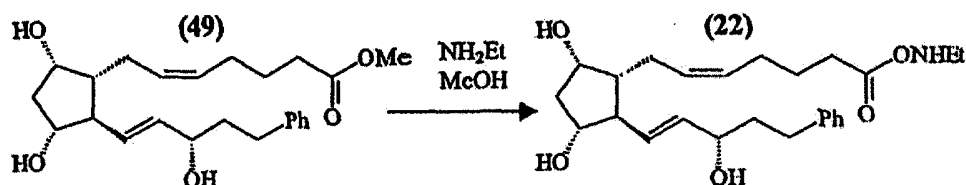
Odchránění



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 hydrogenuhličitanu 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.

Příklad 9

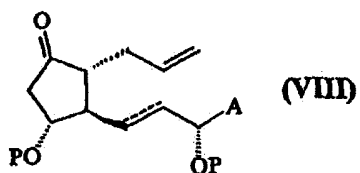
Amidace



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), ethylcetátem (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. butylmethyletherem, čímž byl získán bimatoprost (22) ve formě pevné bílé látky (47,2 g). ¹H NMR a ¹³C NMR spektra odpovídala předpokládané struktuře.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (VIII):



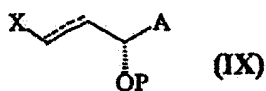
kde

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

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu a

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

vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce (IX):

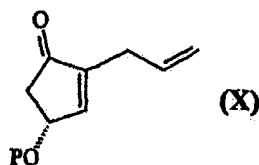


kde

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

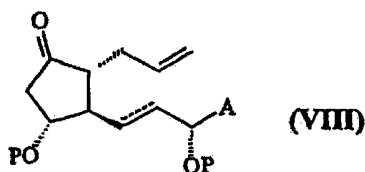
X je odstupující skupina,

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



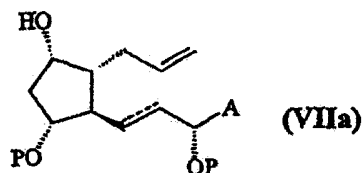
kde P má shora uvedený význam.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** P představuje tetrahydropyranylovou (THP) chránicí skupinu.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** X představuje atom jodu.
4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, 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 $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu a P představuje THP skupinu.
7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (VIIa):



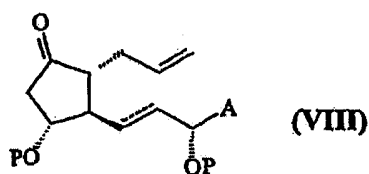
kde

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

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

vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce (VIII):

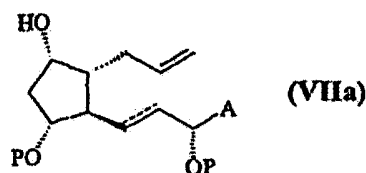


kde

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

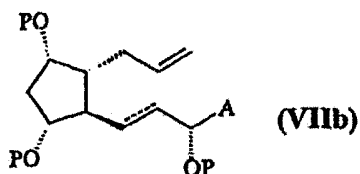
je podrobena selektivní redukci.

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím, že** P představuje tetrahydropyranylovou (THP) chránicí skupinu.
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)



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.
12. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (VIIb):



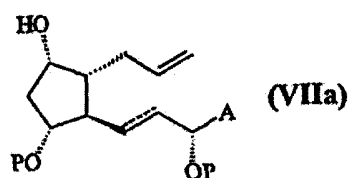
kde

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

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

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce (VIIa):



kde

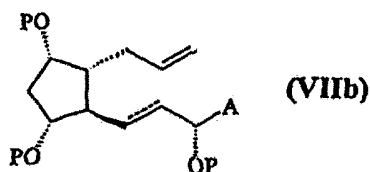
A, P a ~~-----~~ mají shora definovaný význam,

chrání skupinou chránící hydroxylovou skupinu.

13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím, že** P představuje tetrahydropyranylovou (THP) chránící skupinu.

14. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím, že** A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu a P představuje THP.

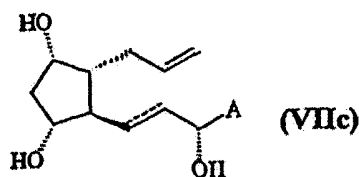
15. Sloučenina obecného vzorce (VIIb)



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

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):

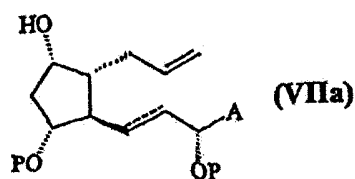


kde

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;

vyznačující se tím, že se odchraňuje sloučenina obecného vzorce (VIIa):



kde

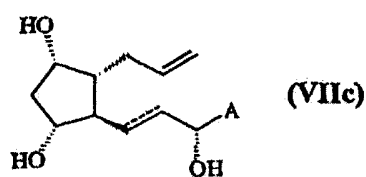
A a ~~-----~~ mají shora definovaný význam a

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu.

18. Způsob podle nároku 17, **vyznačující se tím, že** P představuje tetrahydropyranylovou (THP) chránící skupinu.

19. Způsob podle nároku 17 nebo 18, **vyznačující se tím, že** A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu.

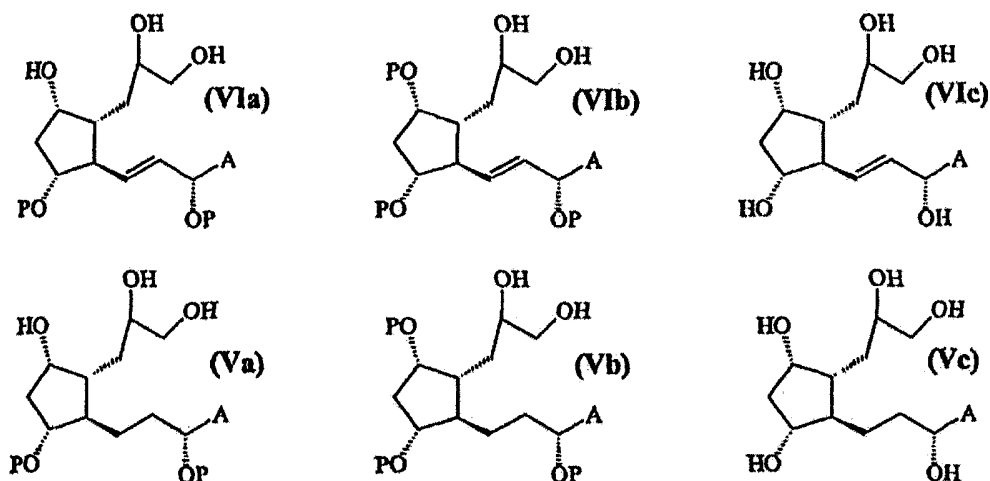
20. Sloučenina obecného vzorce (VIIf)



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):

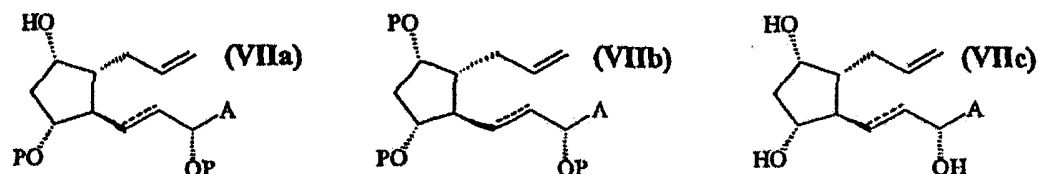


kde

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;

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



kde

A a P mají výše uvedený význam a

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

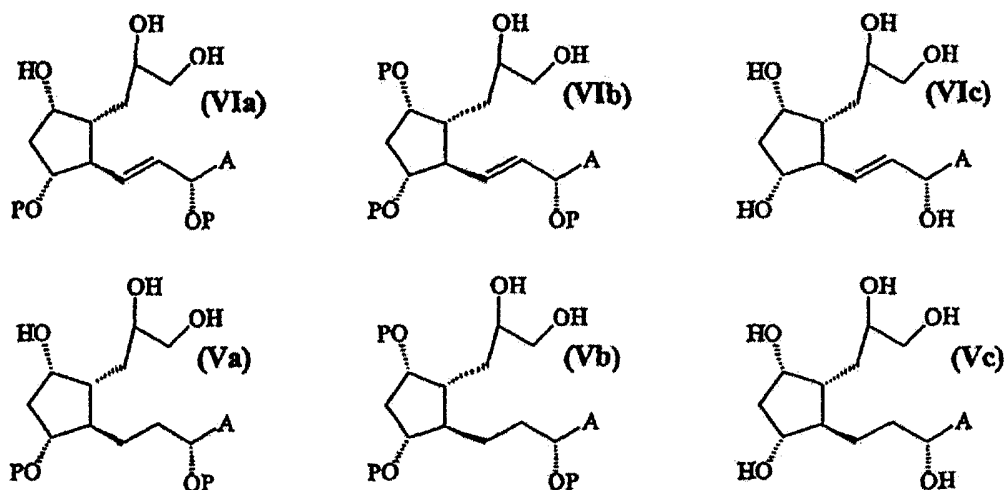
je podrobena dihydroxylaci.

- 23.** Způsob podle nároku 22, **vyznačující se tím, že** P představuje tetrahydropyranylovou (THP) chránicí skupinu.
- 24.** Způsob podle nároku 22, **vyznačující se tím, že** A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, 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 $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu a sloučenina

obecného vzorce (VIIb) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (VIb).

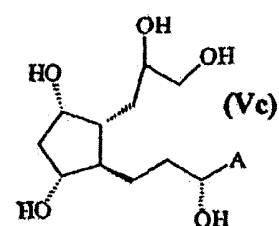
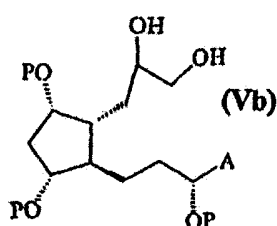
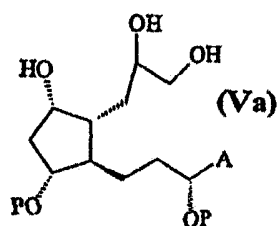
26. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu a sloučenina obecného vzorce (VIIc) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (VIc).

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



kde A a P mají význam definovaný v nároku 22.

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):

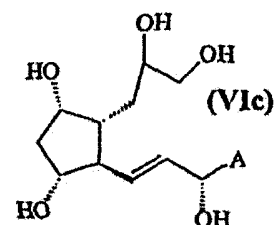
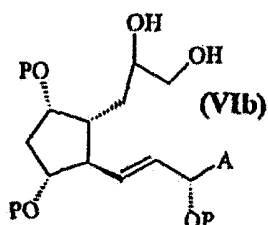
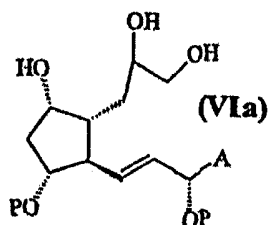


kde

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;

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

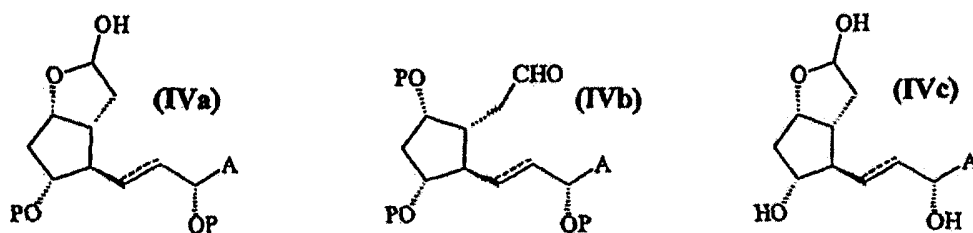


kde

A a P mají výše uvedený význam,

je podrobena redukci dvojné vazby.

30. Způsob podle nároku 29, **vyznačující se tím, že** P představuje tetrahydropyranylovou (THP) chránicí 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).
34. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (IVa), (IVb) nebo (IVc):



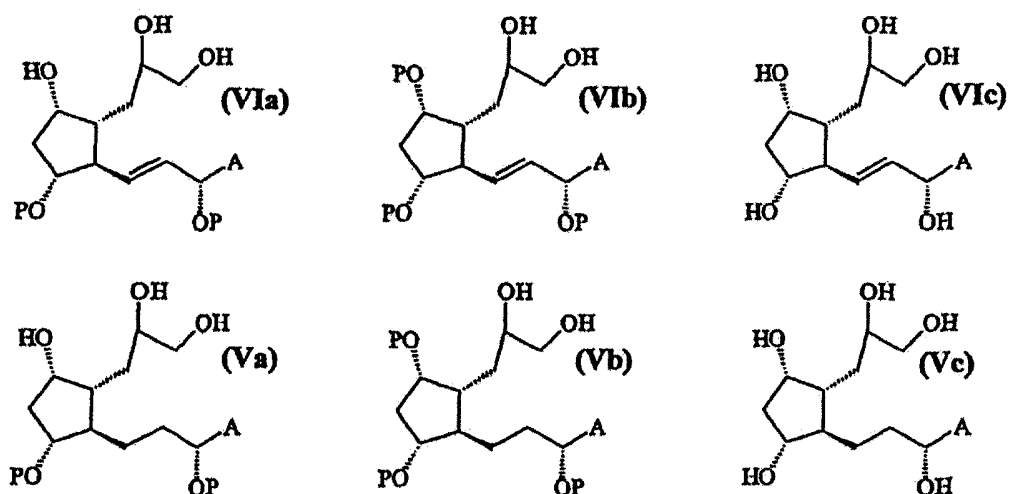
kde

A je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího C_1-C_6 alkylovou skupinu; C_7-C_{16} aralkylovou skupinu, ve které je 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 ;

P je skupina chránící hydroxylovou skupinu; a

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

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



kde

A a P mají výše uvedené významy,

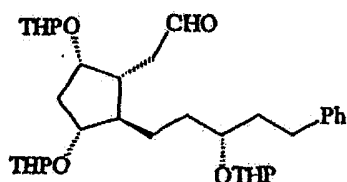
je podrobena odštěpení diolu.

35. Způsob podle nároku 34, **vyznačující se tím, že** P představuje tetrahydropyranylovou (THP) chránicí skupinu.
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, **vyznačující se tím, že** A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ~~-----~~ představuje jednoduchou vazbu a sloučenina

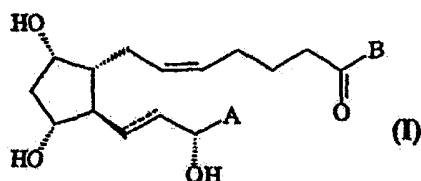
obecného vzorce (Vb) reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IVb).

38. Způsob podle nároku 34, **vyznačující se tím, 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).

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



40. Způsob přípravy prostaglandinové sloučeniny obecného vzorce (I):



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 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 sku-
pinu, atom halogenu a skupinu CF_3 ;

B je skupina vybraná ze souboru zahrnujícího skupinu
 OR'' a skupinu NHR'' , kde R'' představuje C_1-C_6 al-
kylovou skupinu; a

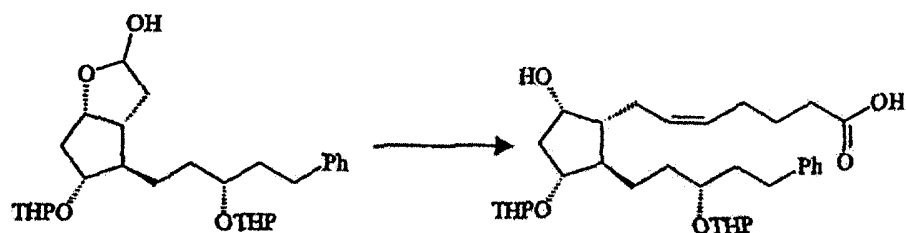
~~-----~~ představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou
vazbu;

vyznačující se tím, 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.

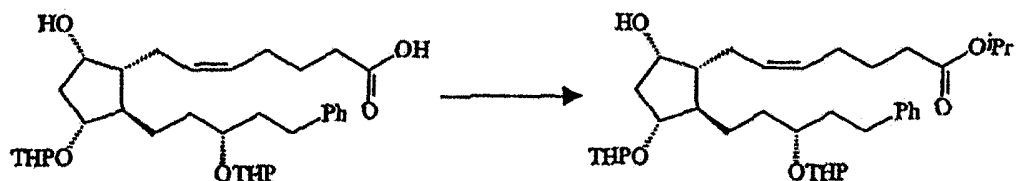
41. Způsob syntézy latanoprostu, **vyznačující se tím, že**
zahrnuje následující stupně:

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

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



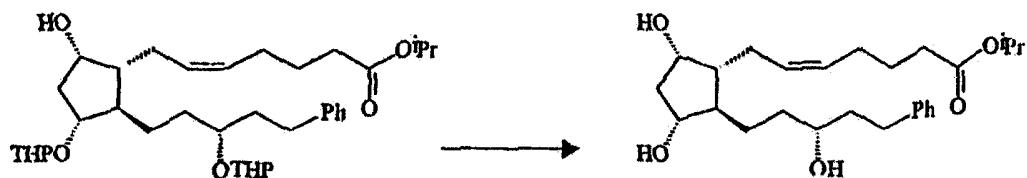
- g) esterifikaci, při které sloučenina obecného vzorce (IIIa), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a --- představuje jednoduchou vazbu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIa), kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, --- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr :



a

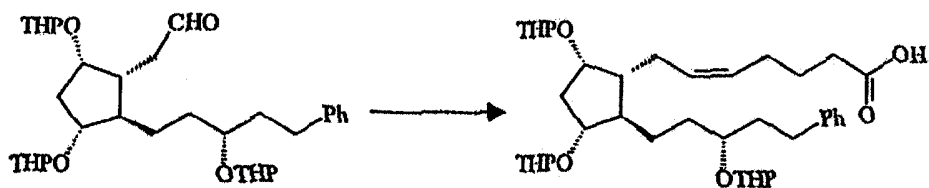
- h) odchránění, při kterém sloučenina obecného vzorce (IIa), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,

P představuje THP skupinu, --- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr , reaguje za vzniku latanoprostu:

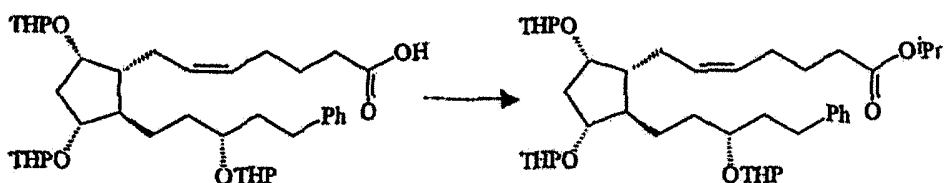


42. Způsob syntézy latanoprostu, **vyznačující se tím, že** zahrnuje následující stupně:

- a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
- b) selektivní 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, 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:

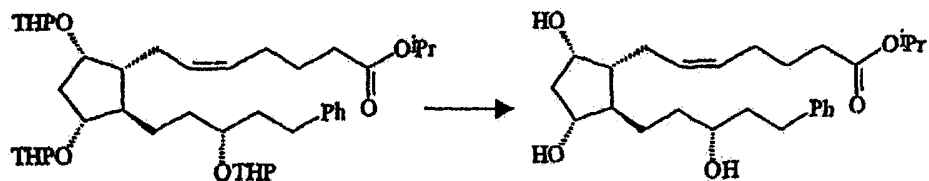


- h) esterifikaci, při které sloučenina obecného vzorce (IIIb), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a --- představuje jednoduchou vazbu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIb), kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, --- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr :



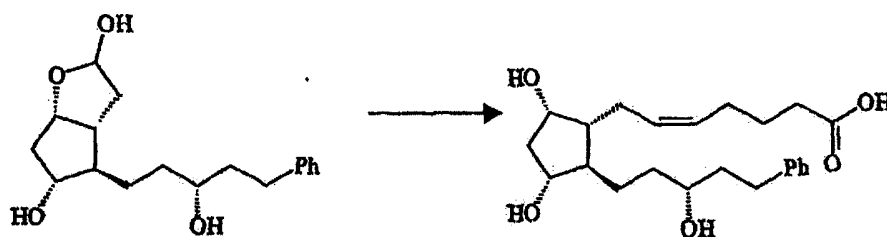
a

- i) odchránění, při kterém sloučenina obecného vzorce (IIb), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, --- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr , reaguje za vzniku latanoprostu:



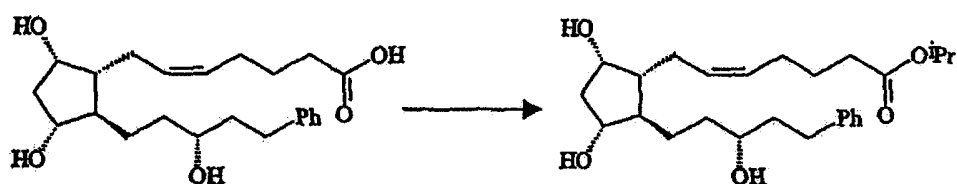
43. Způsob syntézy latanoprostu, **vyznačující se tím, že** zahrnuje následující stupně:

- a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
- b) selektivní redukci podle nároku 9,
- c) odchránění hydroxylových skupin podle nároku 19,
- 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, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIIc), kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ a --- představuje jednoduchou vazbu:



a

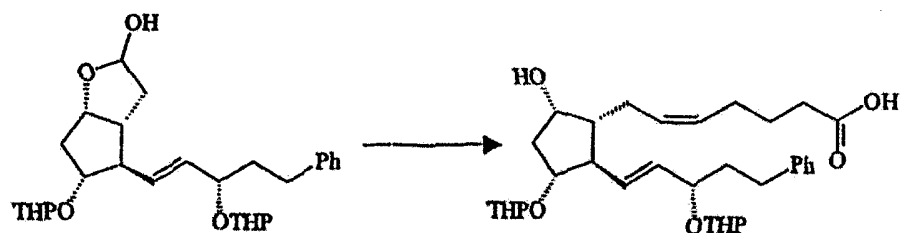
- h) esterifikaci, při které sloučenina obecného vzorce (IIIc), ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ~~-----~~ představuje jednoduchou vazbu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I), kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu, ~~-----~~ představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu O^iPr :



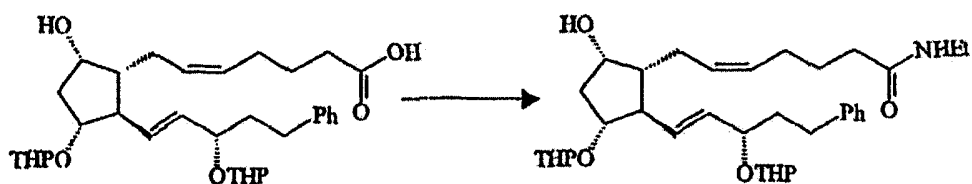
44. Způsob syntézy bimatoprostu, **vyznačující se tím, že** zahrnuje následující stupně:

- a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
- b) selektivní redukci podle nároku 9,
- c) dihydroxylaci podle nároku 24,
- d) odštěpení diolu podle nároku 34, při kterém sloučenina obecného vzorce (VIa), ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a P představuje THP skupinu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IVa), kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$, P představuje THP skupinu a ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu,
- f) Wittigovu reakci, při které sloučenina obecného vzorce (IVa), ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$,

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



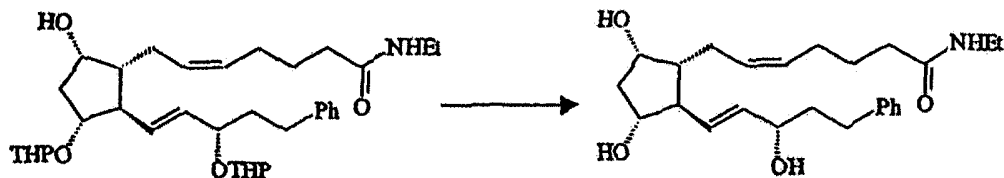
- g) amidaci, při které sloučenina obecného vzorce (IIIa), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a --- představuje dvojnou vazbu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIa), kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, --- představuje dvojnou vazbu a B představuje skupinu NHEt :



a

- e) odchránění, při kterém sloučenina obecného vzorce (IIa), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, --- představuje dvojnou

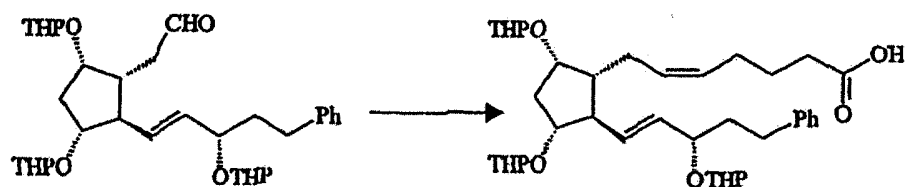
vazbu a B představuje skupinu NH₂t, reaguje za vzniku bimatoprostu:



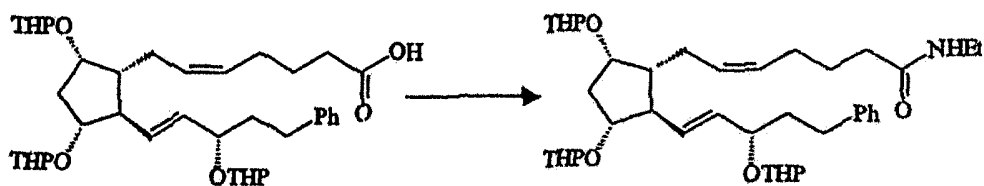
45. Způsob syntézy bimatoprostu, **vyznačující se tím, že** zahrnuje následující stupně:

- a) 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
- b) selektivní redukci podle nároku 9,
- c) ochránění hydroxylových skupin podle nároku 14,
- d) dihydroxylaci podle nároku 25,
- f) odštěpení diolu podle nároku 34, při kterém sloučení-
na obecného vzorce (VIb), ve kterém A představuje
skupinu (CH₂)₂Ph a P představuje THP skupinu, reaguje
za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IVb), kde A
představuje skupinu (CH₂)₂Ph, P představuje THP sku-
pinu a ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu,
- g) Wittigovu reakci, při které sloučenina obecného vzor-
ce (IVb), ve kterém A představuje skupinu (CH₂)₂Ph,
P představuje THP skupinu a ~~-----~~ představuje dvojnou
vazbu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzor-
ce (IIIb), kde A představuje skupinu (CH₂)₂Ph,

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

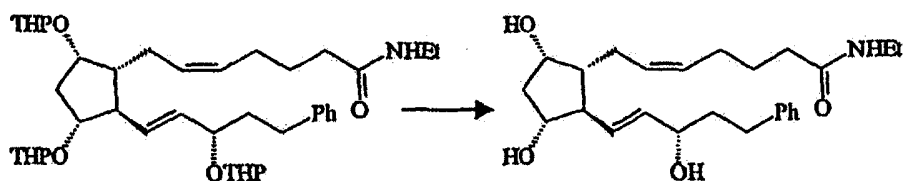


- h) amidaci, při které sloučenina obecného vzorce (IIIb), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu a --- představuje dvojnou vazbu, reaguje za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IIb), kde A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, --- představuje jednoduchou vazbu a B představuje skupinu NHET :



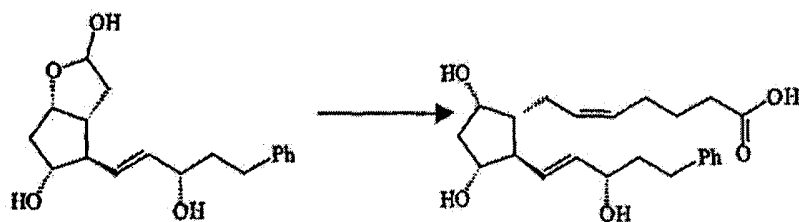
a

- i) odchránění, při kterém sloučenina obecného vzorce (IIb), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, P představuje THP skupinu, --- představuje dvojnou vazbu a B představuje skupinu NHET , reaguje za vzniku bimatoprostu:



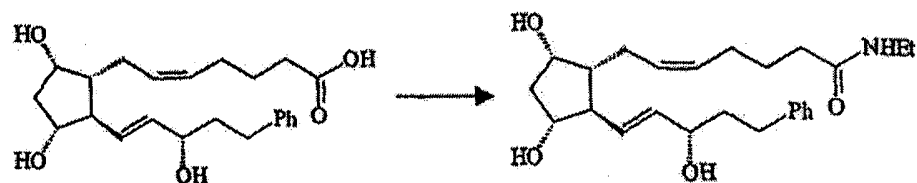
46. Způsob syntézy bimatoprostu, **vyznačující se tím, že** zahrnuje následující stupně:

- 1,4 adiční reakci podle nároku 4,
- selektivní redukci podle nároku 9,
- odchránění hydroxylových skupin podle nároku 19,
- dihydroxylací podle nároku 26,
- odštěpení diolu podle nároku 34, při kterém sloučení-
na obecného vzorce (VIc), ve kterém A představuje
skupinu $(CH_2)_2Ph$, reaguje za vzniku sloučeniny obec-
ného vzorce (IVc), kde A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$
a ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu,
- Wittigovu reakci, při které sloučenina obecného vzor-
ce (IVc), ve kterém A představuje skupinu $(CH_2)_2Ph$ a
~~-----~~ představuje dvojnou vazbu, reaguje za vzniku
sloučeniny obecného vzorce (IIIc), kde A představuje
skupinu $(CH_2)_2Ph$ a ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu:



a

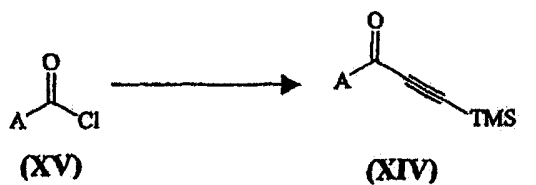
- g) amidaci, při které sloučenina obecného vzorce (IIIc), ve kterém A představuje skupinu $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ a ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu, reaguje za vzniku bimatoprostu:



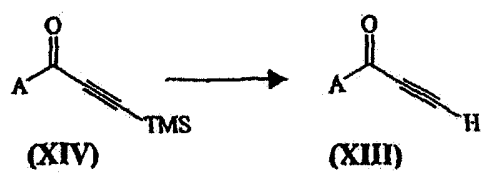
47. Způsob syntézy travoprostu, **vyznačující se tím, že** zahrnuje způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, 7 a 8, 12 a 13, 17 a 18, 22 a 23, 29 a 30 a 34 a 35.

48. Způsob syntézy sloučeniny obecného vzorce (IX), ve kterém ~~-----~~ představuje dvojnou vazbu a X je atom halogenu, **vyznačující se tím, že** zahrnuje následující stupně:

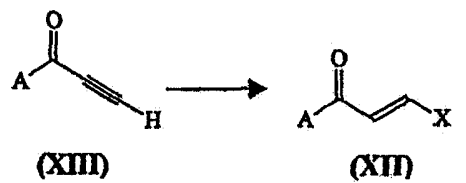
- a) reakci chloridu kyseliny obecného vzorce (XV), kde A má význam definovaný v nároku 1, s bis(trialkylsilyl-acetylen)em za vzniku acetylenu obecného vzorce (XIV):



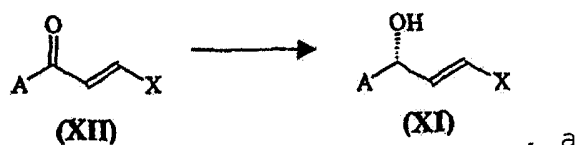
- b) reakci acetylenu obecného vzorce (XIV) s jemnou bází za vzniku acetylenu obecného vzorce (XIII)



- c) hydrohalogenaci acetylenu obecného vzorce (XIII) za vzniku vinylhalogenidu obecného vzorce (XII)



- d) stereoselektivní redukci prochirální ketonové skupiny ve vinylhalogenidu obecného vzorce (XII) za vzniku vinylhalogenidu obecného vzorce (XI):



- e) ochránění hydroxylové skupiny ve vinylhalogenidu
obecného vzorce (XI):

