ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226440
(11) (B2)

(51) Int. Cl.[5]
C 07 D 307/935
C 07 C 177/00
//A 61 K 31/557

(22) Přihlášeno 17 09 81
(21) (PV 6866-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 18 09 80
(P 30 35 454.2)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno **29 07 83**

(45) Vydáno 15 05 86

(72)
Autor vynálezu NICKOLSON ROBERT C. dr., VORBRÜGGEN HELMUT prof. dr., CASALS-STENZEL JORGE dr., MANNESMANN GERDA dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73)
Majitel patentu SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín) a BERGKAMEN (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů 7-oxaprostacyklinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů prostacyklinu.

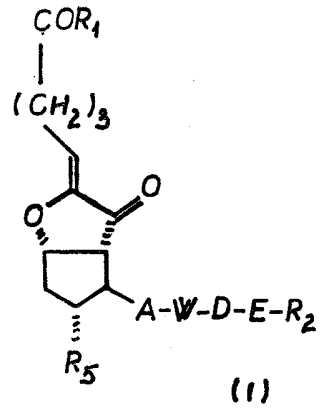
Prostacyklin (PGI_2), jeden z hlavních faktorů při agregaci krevních destiček, působí dilatačně na různé krevní cévy (Science **196**, 1972) a mohlo se proto o něm uvažovat jako o prostředku ke snižování krevního tlaku. PGI_2 nevykazuje ale stabilitu nutnou pro léčivo. Tak jeho poločas při fyziologických hodnotách pH a teplotě místnosti činí pouze několik málo minut.

Bylo zjištěno, že zavedení oxoskupiny do polohy 7 prostacyklinu vede ke stabilizaci prostacyklinové molekuly, přičemž farmakologické spektrum účinku zůstává zachováno a doba účinku nových prostacyklinů se výrazně prodlouží.

Sloučeniny podle vynálezu snižují krevní tlak a působí bronchodilatačně. Kromě toho jsou vhodné k inhibici agregace trombocytů, vasodilatace a sekrece žaludečních šťáv.

Vynález se týká způsobu výroby 7-oxoprostacyklinů obecného vzorce I

2



(I)

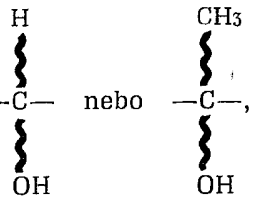
kde znamenají

R_1 zbytek OR_3, přičemž R_3 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný halogenem, fenylovým zbytkem, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alky-

lové části, cykloalkylový zbytek s 5 nebo 6 atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický zbytek obsahující jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry,

A skupinu $-CH_2-CH_2-$, cis-CH=CH— nebo trans-CH=CH—,

W skupinu



ve kterých hydroxyskupina je popřípadě esterifikována benzoylovým zbytkem nebo zbytkem alkankyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo etherifikována tetrahydrofuranylovým zbytkem, α-ethoxyethylovým zbytkem nebo trialkylsilylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, přičemž volná nebo esterifikovaná hydroxyskupina je v poloze α nebo β,

D a E společně představují přímou vazbu nebo

D alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1až 5 atomy uhlíku a

E přímou vazbu,

R_2 fluoralkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 2 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována halogenem nebo alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku a v případě, kdy D a E znamenají přímou vazbu, alkinylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný v poloze 1 halogenem nebo alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_5 hydroxyskupinu, která je popřípadě substituována zbytkem alkankyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo etherifikována tetrahydropyranylovým zbytkem, tetrahydrofuranylovým zbytkem, α-ethoxyethylovým zbytkem nebo trialkylsilylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, v případě, kdy R_3 představuje vodík,

a jejich solí s fyziologicky nezávadnými bázemi.

Za alkylové zbytky R_3 lze pokládat alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 10 atomy uhlíku, jako například methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, isobutylovou, terc.butylovou, pentylovou, neopentylovou, heptylovou, hexylovou a decylovou skupinu. Alkylové zbytky R_3 mohou být popřípadě alespoň jednou substituovány atomem halogenu, fenylovým zbytkem, alkoxyskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a dialkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části. Výhodné jsou takové alkylové skupiny, které jsou substituovány jednoduše. Ze substituentů lze konkrétně jmenovat například atomy fluoru, chloru nebo bromu, fenylový zbytek, dimethylaminový zbytek, methoxyzbytek, ethoxyzbytek. Výhodné alkylové zbytky R_3 jsou alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako například methylová, ethylová, propylová, dimethylaminopropylová, isobutylová a butylová skupina.

Cykloalkylový zbytek R_3 může obsahovat v kruhu 5 nebo 6 atomů uhlíku. Jako příklad lze jmenovat cyklopentylovou, cyklohexylovou a methylcyklopentylovou skupinu.

Jako heterocyklické zbytky R_3 přicházejí v úvahu pěti- a šestičlenné heterocykly, které jako heteroatom obsahují atom dusíku, kyslíku nebo síry. Z těchto lze například jmenovat 2-furylovou, 2-thienylovou, 2-pyridylovou, 4-pyridylovou skupinu, ale vhodné jsou i skupiny jiné.

Hydroxyskupiny R_5 a hydroxyskupiny v symbolu W mohou být funkčně modifikovány, například etherifikací nebo esterifikací, přičemž volné nebo modifikované hydroxyskupiny v symbolu W jsou v poloze α nebo β, přičemž výhodné jsou volné hydroxyskupiny. Jako etherové a acylové zbytky přichází v úvahu zbytky známé odborníkovi. Výhodné jsou snadno odštěpitelné etherové zbytky, jako například tetrahydropyranylové, tetrahydrofuranylové, α-ethoxyethylové, trimethylsilylové, dimethyl-terc.butylsilylové a tribenzylsilylové zbytky. Jako acylové zbytky přichází v úvahu alkanoylové zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku, jako například acetylový zbytek, propionylový zbytek, butyrylový zbytek nebo benzoylový zbytek.

Jako alkylové skupiny R_2 přichází v úvahu alkylové zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a alkenylové zbytky se 2 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které jsou popřípadě substituovány alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu. Jako příklad lze uvést methylový, ethylový, propylový, butylový, isobutylový, terc.-butylový, pentylový, hexylový, butenylový, isobutylenový, propylenový, pentylenový a hexenylový zbytek a v případě, že D a E společně znamenají přímou vazbu, alkinylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku, substituovaný popř. v poloze 1 fluorem nebo alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako alkinylové zbytky přichází v úvahu ethinylový, propinylový, 2-propinylový, 1-methyl-2-propinylový, 1-fluor-2-propinylový, 1-ethyl-2--propinylový, 1-fluor-2-butinylový, 2-butinylový, 3-butinylový, 1-methyl-3-butinylový, 1-methyl-3-pentinylový, 1-fluor-3-pentinylový, 1-methyl-2-pentinylový, 1-fluor-2-pentinylový, 1-methyl-4-pentinylový, 1-fluor-4-pentinylový, 1-hexinylový, 1-methyl-2-hexinylový 1-fluor-2-hexinylový, 1-methyl-3-hexinylový, 1-methyl-4-hexinylový, 3-hexinylový zbytek a podobně.

Z halogenů jako substituentů alkenylových skupin R_2 přichází v úvahu brom, chlor,

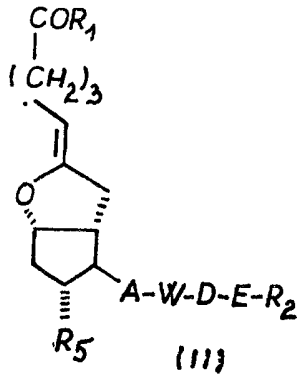
a fluor. Výhodné jsou chlor a fluor. Z alkylových zbytků s rozvětveným řetězcem R_2 jsou výhodné zejména ty, které s ohledem na zbytky D a E poskytují v prostacyklinové molekule rozvětvení alkylového zbytku 17-(C_1-C_4), například když D a E má představovat přímou vazbu, isobutylový, 2-methylpentenylový, 2-ethylpentylový, 2-butylpentylový zbytek atd.

Jako alkylenové skupiny D přichází v úvahu alkylenové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které mohou obsahovat dvojnou vazbu, s výhodou ale nasycené s 1 až 5 atomy uhlíku. Jako příklad lze jmenovat: methylenový, ethylenový, 1,2-propylenový, ethylethylenový, trimethylenový, tetramethylenový, pentamethylenový, 1-methyltetramethylenový, 1-methyltrimethylenový, 2-methyltrimethylenový, 2-methyltetramethylenový zbytek. Jestliže je přítomna dvojná vazba, je v alkylenovém zbytku s 1 až 5 atomy uhlíku v poloze 2 nebo 3.

Pro tvorbu solí s volnými kyselinami (R_3 = = H) jsou vhodné anorganické a organické báze, které jsou odborníkovi pro tvorbu fyziologicky nezávadných solí známy.

Jako příklad vhodných bází lze uvést hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako hydroxid vápenatý, amoniak, aminy, jako ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, N-methylglukamin, morfolin, tris-(hydroxymethyl)methylamin a podobně.

Podstata způsobu výroby 7-oxoprostacyklinů obecného vzorce I a jejich solí s fyziologicky nezávadnými kyselinami spočívá v tom, že se o sobě známým způsobem sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde

R_1, R_2, R_5, A, W, D a E mají shora uvedený význam, oxiduje kysličníkem seleničitým a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, kde R_3 znamená atom vodíku, nechá reagovat s anorganickou nebo organickou bází.

Vynález je z obecného hlediska osvětlen dále.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s kysličníkem seleničitým se provádí při teplotách 20 až 140 °C, s výhodou při 50 až 120 stupňů Celsia, v organickém rozpouštědle, s výhodou dioxanu nebo terc.butanolu po dobu 0,5 až 10 hodin, pod inertním plynem, jako například dusíkem nebo argonem, a za míchání, popřípadě za přídavku aminové báze, jako pyridinu nebo hexamethyldisilazanu.

Zmýdelnění esteru 7-oxoprostacyklinu se provádí metodami známými odborníkovi, například v přítomnosti bazických katalyzátorů. Zavedení esterové skupiny, ve které R_3 představuje alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, se provádí metodami, které jsou odborníkovi známé. Karboxylové sloučeniny se například nechají reagovat o sobě známým způsobem s diazouhlovodíky. Esterifikace diazouhlovodíky se provádí například tím, že se roztok diazouhlovodíku v inertním rozpouštědle, s výhodou diethyletheru, smísí s karboxylovou sloučeninou ve stejném nebo jiném inertním rozpouštědle, jako například v methylenchloridu. Po ukončené reakci se během 1 až 30 minut odstraní rozpouštědlo a ester se čistí obvyklým způsobem. Diazoalkany jsou buď známé, nebo se mohou vyrobit známými metodami (Org. Reactions, sv. **8**, str. 389 až 394 /1954/).

Zavedení esterové skupiny OR_3 místo R_1, u které R_3 znamená fenylovou skupinu, se provádí metodami, které jsou odborníkovi známé. Například tím, že se karboxylové sloučeniny nechají reagovat s odpovídajícími sloučeninami v inertním rozpouštědle a dicyklohexylkarbodiimidu v přítomnosti vhodné báze, například pyridinu nebo triethylaminu. Jako rozpouštědla přichází v úvahu methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, ethylacetát, tetrahydrofuran, s výhodou pak chloroform. Reakce se provádí při teplotách —30 až +50 °C, s výhodou při 10 °C.

Deriváty 7-oxoprostacyklinu obecného vzoce I s R_3 ve významu atomu vodíku se mohou převést vhodným množstvím odpovídajících anorganických zásad neutralizací v soli. Například se při rozpuštění PG-kyselin ve vodě obsahující stechiometrické množství zásady získá po odpaření vody nebo po přídavku rozpouštědla mísitelného s vodou, například alkoholu nebo acetonu, pevná anorganická sůl.

Pro výrobu aminosoli, která se obvykle provádí tak, že se PG-kyselina rozpustí, například ve vhodném rozpouštědle, například ethanolu, acetonu, acetonitrilu, diethyletheru nebo benzenu a k tomuto roztoku se přidá minimálně stechiometrické množství aminu. Přitom se sůl vysráží obvykle v pevné formě nebo se izoluje po odpaření rozpouštědla obvyklým způsobem.

Fukční modifikace volných OH-skupin se provádí metodami, které jsou odborníkovi známé. Pro zavedení etherových ochranných

skupin se například nechají zreagovat p-toluensulfová kyselina nebo bezvodé anorganické kyseliny s dihydropyranem v methylenchloridu, benzenu nebo chloroformu, za použití kyselého katalyzátoru, jako například $POCl_3$. Dihydropyran se použije v přebytku, s výhodou ve dvoj- až desetinásobném množství teoretické potřeby. Reakce se při 0 až 30 °C ukončí normálně za 15 až 30 minut.

Zavádění acylových ochranných skupin se provádí tím, že se sloučenina obecného vzorce I nechá o sobě známým způsobem zreagovat s derivátem karboxylové kyseliny, jako například chloridem kyseliny, anhydridem kyselin aj. v přítomnosti terciární aminobáze, jako například pyridinu, dimethylaminopyridinu atd.

Uvolnění funkčně modifikované OH-skupiny u sloučenin obecného vzorce I se provádí známými metodami. Například se provede odštěpení ochranných etherových skupin ve vodném roztoku organické kyseliny, jako například kyseliny octové, kyseliny propionové aj., nebo ve vodném roztoku anorganické kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové. Pro zlepšení rozpustnosti, se s výhodou přidá inertní organické rozpouštědlo, mísitelné s vodou. Vhodná organická rozpouštědla jsou například alkoholy, jako methanol a ethanol a ethery, jako dimethyloxyethan, dioxan a tetrahydrofuran. Tetrahydrofuran se používá s výhodou. Odštěpení se provádí s výhodou při teplotách 20 až 80 °C.

Odštěpení silyletherových ochranných skupin se provádí například tetrabutylamoniumfluoridem nebo fluoridem draselným v přítomnosti korunového etheru. Jako rozpouštědla jsou například vhodná tetrahydrofuran, diethylether, dioxan, methylenchlorid atd. Odštěpení se s výhodou provádí při teplotách 0 až 80 °C.

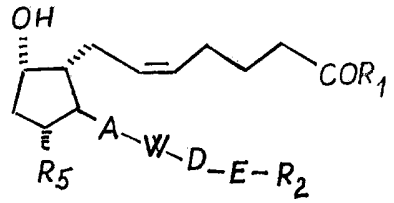
Zmýdelnění acylových skupin se provádí například uhličitany alkalických kovů nebo uhličitany kovů alkalických zemin nebo hydroxidy alkalických kovů nebo hydroxidy kovů alkalických zemin v alkoholu nebo ve vodném roztoku alkoholu. Jako alkoholy přichází v úvahu alifatické alkoholy, jako například methanol, ethanol, butanol atd., s výhodou methanol. Z uhličitanů a hydroxidů alkalických kovů lze jmenovat draselné a sodné soli, výhodné jsou ale draselné soli. Z uhličitanů a hydroxidů kovů alkalických zemin jsou například vhodné uhličitan vápenatý, hydroxid vápenatý a uhličitan barnatý. Reakce se provádí při —10 až 70 °C, s výhodou při 25 °C.

Reakce sloučeniny obecného vzorce I s R_3 ve významu atomu vodíku s isokyanátem obecného vzorce V

$$R_4—N=C=O \qquad (V),$$

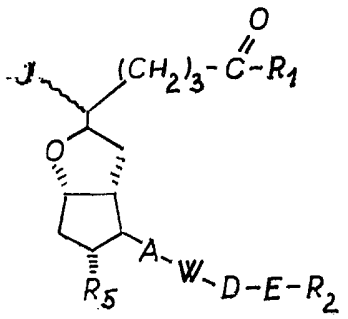
kde R_4 má shora uvedený význam, se provádí popřípadě za přídavku terciárního aminu, jako například triethylaminu nebo pyridinu. Reakce se může provádět buď bez rozpouštědla, nebo v inertním rozpouštědle, s výhodou acetonitrilu, tetrahydrofuranu, acetonu, dimethylacetamidu, methylenchloridu, diethyletheru, benzenu, toluenu, dimethylsulfoxidu, při teplotách nad nebo pod teplotou místnosti, například v rozmezí —80 až 100 °C, s výhodou při 0 až 30 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, sloužící jako výchozí materiál, se mohou vyrobit například tím, že se o sobě známým způsobem nechá zreagovat známý derivát prostaglandinu F obecného vzorce III



(III)

s jodem v přítomnosti hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo uhličitanu alkalického kovu na sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

(J. Tömökázi et al., Tetrahedronletters, 2627, /1977/).

Dodatečně je možné chránit popřípadě volné hydroxyskupiny esterifikací, etherifikací nebo silylizací. Vždy podle požadovaného významu A nebo jiných zbytků v konečných produktech obecného vzorce I lze popřípadě hydrogenovat dvojné vazby ve sloučenině obecného vzorce IV, nebo popřípadě zesterifikovat karboxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu nechat zreagovat se sloučeninami výše uvedeného obecného vzorce V.

Reakce sloučenin obecného vzorce IV na sloučeniny obecného vzorce II se může provádět například s 1,5-diazabicyklo(3,4,0)-5-nonenem (DBN) nebo 1,5-diazabicyklo-(5,4,0)-5-undecenem (DBU) v inertním rozpouštědle, jako benzenu, toluenu, tetrahydrofuranu atd., nebo natriummethylátem v

methanolu. Odštěpení halogenvodíku se provádí při teplotách v rozmezí 0 až 120 °C, s výhodou při 20 až 60 °C.

Jestliže jsou konečně požadovány produkty, které obsahují volné hydroxylové skupiny v prostanovém zbytku, vychází se s výhodou od výchozích produktů, ve kterých jsou tyto chráněny, s výhodou snadno odštěpitelnými etherovými nebo acylovými zbytky.

Sloučeniny podle vynálezu snižují krevní tlak a působí bronchodilatačně. Dále jsou vhodné pro brzdění agregace thrombocytů. Nové deriváty prostacyklinu, obecného vzorce I představují tedy cenné farmaceuticky účinné látky. Kromě toho vykazují při podobném spektru účinku, srovnáváno s odpovídajícími prostaglandiny, vyšší specificitu a především podstatně delší účinek. Ve srovnání s PGI_2 se vyznačují větší stabilitou. Vysoká specificita nových prostaglandinů vůči tkáni se projevuje při vyšetřování orgánů s hladkým svalstvem, jako například ileu (střevech) morčat nebo na izolované trachei králíků, kde se pozoruje podstatně menší stimulace než při aplikaci přírodních prostaglandinů typu E, A nebo F.

Nové analogy prostaglandinu mají typické vlastnosti prostacyklinů, například snižují periferní arteriální a koronární vaskulární odpor, inhibují agregaci thrombocytů a rozpouští destičky thrombů, ruší myokardiální cytoprotekci a tím snižují systemický krevní tlak, aniž by současně snižovaly počet tepů a koronární prokrvení; jsou vhodná pro léčení záchvatu mrtvice, profylaxi a terapii koronárních srdečních onemocnění, koronární thrombózy, srdečního infarktu, onemocnění periferních arterií, arterioskleróza a thrombózy, profylaxi a terapii ischemických ataků CNS-systému, terapii šoků, k inhibici bronchokonstrikce, inhibici sekrece žaludečních šťáv a cytoprotekci žaludeční a střevní sliznice, jakož i cytoprotekci jater a slinivky břišní, vykazují antialergické vlastnosti, slouží ke snížení pulmonárního vaskulárního odporu a pulmonárního krevního tlaku, podpoře prokrvení ledvin, pro použití místo heparinu nebo místo adjuvans při dialýze hemofiltrace, ke konzervaci konzerv krevní plazmy, zejména kozerv krevních destiček, k inhibici porodních bolestí, léčení těhotenských toxikóz, zvýšení cerebrálního prokrvení atd. Kromě toho mají nové analogy prostaglandinu antiproliferativní vlastnosti. Nové prostacykliny lze používat i v kombinaci například s β-blokády nebo diuretiky. Dávka sloučenin je 1 až 500 μg/kg/den, jestliže se podává lidem. Jednotlivá dávka farmaceuticky vhodných nosičů činí 0,01 až 100 mg.

Při intravenózní injekci bdělým, hypertonním krysám při dávkách 5, 20 a 100 μg/kg tělesné hmotnosti vykazují sloučeniny podle vynálezu silnější a déle trvající účinek snížení krevního tlaku než PGE_2 a PGA_2, aniž by vyvolávaly průjmy jako PGE_2 nebo kardiální arytmie jako PGA_2.

Při intravenózní injekci narkotizovaným králíkům vykazují sloučeniny podle vynálezu ve srovnání s PGE_2 a PGA_2 větší a podstatně déle trvající snížení krevního tlaku, aniž by ovlivňovaly jiné orgány s hladkým svalstvem nebo funkci těchto orgánů.

Pro parenterální podávání se používají sterilní, injikovatelné, vodné nebo olejové roztoky. Pro orální aplikaci jsou vhodné například tablety, drážé nebo kapsle.

Vynález se tedy týká i léčiv na bázi sloučenin obecného vzorce I a obvyklých pomocných látek a nosičů.

Účinné látky mají sloužit ve spojení s pomocnými látkami známými a obvyklými v galenice, například pro výrobu látek snižujících krevní tlak.

Příklad 1

methylester 11,15-bis(O-acetyl)-16-fluor-7--oxoprostacyklinu

Roztok 470 mg methylesteru 16-fluorprostacyklin-11,15-diacetátu v 10 ml absolutního dioxanu se doplní 45 mg kysličníku seleničitého a směs se zahřívá pod argonem 1,5 hodiny na 100 °C. Roztok se vmíchá do ledové vody a směs se vyjme alternativně etherem a ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze se sloučí a promyjí vodou, suší se síranem hořečnatým a zahustí. Získá se 228 mg surového produktu, který se vyčistí na deskách pro preparační chromatografii na tenké vrstvě (ve směsi hexanu — ethylesteru kyseliny octové-triethylaminu v poměru 7 : 3 : 0,5, jako elučním činidle). Získá se 161 mg titulní sloučeniny jako olej.

Výchozí materiál pro příklad 1 se vyrobí následovně:

1 a) methylester 16-fluorprostaglandinu typu $F_{2\alpha}$ (DE-OS č. 2 320 368)

Roztok 840 mg 16-fluorprostaglandinu typu $F_{2\alpha}$ ve 30 ml diethyletheru se při 0 °C doplňuje roztokem diazomethanu až žluté zbarvení reakční směsi zůstane trvalé. Přebytečný diazomethan se rozloží ledovou kyselinou octovou, přidávanou po kapkách a bezbarvý roztok se zahustí ve vakuu. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu s gradientovou elucí ve směsi methylenchloridu a acetonu. Získá se 790 mg titulní sloučeniny.

1 b) methylester 5,6-dihydro-16-fluor-5-jodprostacyklinu

Roztok 770 mg methylesteru, vyrobeného v příkladu 1 a), ve 28 ml etheru, se doplní 6 ml vody a 2,86 g natriumhydrogenuhličitanu. Směs se ochladí na 0 °C a doplní během 30 minut 40 ml 2,5% roztoku jodu v

etheru. Po 4 hodinách se reakční směs doplní etherem, vodná fáze se oddělí a extrahuje etherem. Spojené etherické fáze se promyjí po sobě 5% roztokem thiosíranu a solem. Etherický roztok se suší síranem hořečnatým a zahustí. Surový produkt se filtruje přes silikagel ve směsi methylenchloridu a 20 % acetonu. Získá se 1,04 g titulní sloučeniny.

1 c) methylester 5,6-dihydro-16-fluor-5-jodprostacyklin-11,15-diacetátu

Rozpustí se 1,04 g diolu, vyrobeného podle příkladu 1 b), v 5,7 ml pyridinu a 1,50 ml acetanhydridu a směs se nechá stát 18 hodin při teplotě místnosti. Roztok se co možná nejvíce zahustí ve vakuu a zbytek se filtruje přes silikagel ve směsi pentanu a etheru v poměru 7 : 3. Získá se 1,17 g titulní sloučeniny jako bezbarvý olej.

IČ-film:

2960, 2950, 2860, 1730, 1245, 975/cm.

1 d) methylester 16-fluorprostacyklin-11,15-diacetátu

Roztok 1,17 g jodetheru, vyrobeného v příkladu 1 c), v 10 ml benzenu se doplní 3,0 mililitry diazobicykloundecenu a směs se míchá 3 hodiny pod argonem. Potom se směs zředí etherem a etherický roztok se extrahuje čtyřikrát vodou. Etherické fáze se suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Získá se 917 mg titulní sloučeniny jako olej.

Příklad 2

Roztok 80 mg diacetátu, vyrobeného v příkladu 1, se rozpustí v 60 ml methanolu a doplní 0,45 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného pod argonem. Po 48 hodinách se směs zahustí co možná nejvíce ve vakuu při teplotě místnosti a zbytek se rozpustí ve 2,0 ml vody. Vodný roztok se extrahuje etherem, etherová fáze se oddělí a zbylý vodný roztok se upraví přídavkem 0,1 N roztoku kyseliny sírové na pH 4,5. Potom se vodná fáze extrahuje vícekráte ethylesterem kyseliny octové, spojené extrakty esterů kyseliny octové se promyjí vodou, suší síranem hořečnatým a zahustí. Získá se 62 mg titulní sloučeniny.

IČ: 3400 (široké),

2950, 1740, 1715, 1660, 1460, 1360/cm.

Příklad 3

methylester 11,15-bis(O-acetyl)-18,19-didehydro-19-methyl-7-oxoprostacyklinu

Analogicky s příkladem 1 se získá 141 mg titulní sloučeniny, přičemž se vychází z methylesteru 19-methyl-18,19-didehydroprostacyklin-11,15-diacetátu.

IČ:

2950, 1750, 1710, 1670, 1440, 1370, 1240/cm.

Výchozí materiál pro příklad 3 se vyrobí následovně:

3 a) 4-brom-2-methyl-2-buten (dimethylallylbromid)

65,6 g čerstvě destilovaného isoprenu se doplní při —15 °C 212 g 37% roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové. Reakční směs se uchovává 2 dny při —6 °C, a potom se nalije do 1,5 l ledové vody. Vyloučený olej se oddělí a vodná fáze se extrahuje třikrát methylenchloridem. Spojené organické fáze se suší síranem hořečnatým, zahustí ve vakuu a nakonec destilují. Získá se 87 g titulní sloučeniny. Teplota varu 41 až 50 °C (4 kPa).

3 b) ethylester 2-karbethoxy-5-methyl-4-hexenové kyseliny (diethylester dimethylallylmalonové kyseliny)

Do tříhrdlé baňky opatřené zpětným chladičem, kapací nálevkou a míchadlem se dá 11,5 g sodíku (v na drobno rozřezaných kouscích). Přikape se 250 ml absolutního ethanolu, takže směs živě vře. K horkému alkoholickému roztoku se po sobě přikape 80 g diethylesteru kyseliny malonové a 76 g diethylallylbromidu, získaného podle příkladu 3 a). Směs se udržuje hodinu při teplotě varu při zpětném toku. Potom se vyloučený bromid sodný odfiltruje a sraženina se promyje etherem. Filtrát se promyje roztokem chloridu sodného, etherická fáze se oddělí, suší síranem sodným, zahustí ve vakuu a předestiluje. Získá se 99 g titulní sloučeniny, teplota varu 130 až 132 °C (1,733 kPa).

3 c) 2-karboxy-5-methyl-4-hexenová kyselina (dimethylallylmalonová kyselina)

Roztok 22,8 g diesteru, získaného v příkladě 3 b), v 50 ml ethanolu se doplní 19,6 gramu hydroxidu draselného a 25 ml vody a směs se zahřívá 4 hodiny pod zpětným tokem. Potom se roztok co možná nejvíce zahustí ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 25 ml vody a roztok se okyselí (pH = 1) za chlazení ledem, po kapkách, koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok se extrahuje 5krát etherem, spojené etherické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se překrystaluje z benzenu a získá se 13,7 g titulní sloučeniny, teplota varu 96 až 97 °C.

3 d) 5-methyl-4-hexenová kyselina (kyselina dimethylallyloctová)

15 g dikarboxylové kyseliny, získané podle příkladu 3 c), se zahřívá v destilační aparatuře na 150 až 160 °C. Po ukončení vyvíjení kysličníku uhličitého se zbytek destiluje ve vakuu. Získá se 10,1 g titulní sloučeniny, teplota varu 102 až 107 °C (1,333 kPa).

3 e) methylester 5-methyl-4-hexenové kyseliny (methylester dimethylallyloctové kyseliny)

Roztok 13,1 g karboxylové kyseliny, získané podle příkladu 3 d), ve 30 ml etheru, se doplňuje etherickým roztokem diazomethanu až do dosažení konstantního žlutého zbarvení reakčního roztoku. Přebytečný diazomethan se rozloží po kapkách přidávanou ledovou kyselinou octovou a bezbarvý roztok se zahustí ve vakuu. Potom se zbytek předestiluje ve vakuu. Získá se 10 g titulní sloučeniny.

Teplota varu 59 až 69 °C (1,733 kPa).

3 f) (6-methyl-2-oxo-5-heptenyliden)trifenylfosforan

Suspenze 42,9 g trifenylmethylfosfoniumbromidu ve 400 ml absolutního etheru se doplní pod argonem 53 ml roztoku n-butyllithia (f = 2,2) a roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Během 1 hodiny se ke žlutému roztoku methylentrifenylfosforanu přikape 8,2 g esteru, získaného podle příkladu 3 e), ve 100 ml absolutního etheru. Po 1,5 hodině se odfiltruje bílá sraženina a rozpustí ve vodě. Vodný roztok se extrahuje etherem a etherické extrakty se spojí s filtrátem. Spojené etherické roztoky se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Pro přečištění se zbytek filtruje přes silikagel ve směsi hexanu a 50 až 100 % esteru kyseliny octové. Získá se 12,34 g titulní sloučeniny.

3 g) (1S,5R,6R,7R)-7-benzoyloxy-6-[(E)-7-methyl-3-oxo-1,6-oktadienyl]-2-oxybicyklo-[3,3,0]oktan-3-on

Směs 3,9 g (1S,5R,6R,7R)-6-formyl-7-benzoyloxy-2-oxabicyklo[3,3,0]oktan-3-onu (E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc., **91**, 5675 /1969/) a 5,5 g fosforanu, vyrobeného podle příkladu 3 f), ve 110 ml absolutního benzenu se míchá pod argonem 5,5 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu ve směsi hexanu a 20 až 40 % esteru kyseliny octové. Získá se 3,8 g titulní sloučeniny.

3 h) (1S,5R,6R,7R,3'S)-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-hydroxy-7-methyl-1,6-oktadienyl]-2-oxabicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Roztok 1,9 g ketonu, získaného podle příkladu 3 g), ve 132 ml dimethoxyethanu, se doplní 135 ml etherického roztoku zinkoborhydridu a směs se míchá pod argonem 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční roztok zředí 100 ml etheru a doplní po kapkách 10 ml vody. Po 10 minutách se etherický roztok zdekantuje od sraženiny a sraženina se opakovaně promyje etherem. Spojené etherické fáze se promyjí vodou, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Celkem se provedou čtyři reakce. Spojené surové produkty se čistí dvojnásobnou sloupcovou chromatografií na silikagelu ve směsi methylenchloridu a 1 až 4 % alkoholu. Získá se 2,4 g titulní sloučeniny.

3 i) (2RS,3aR,4R,5R,6aS,3'S)-4-[(E)-3-hydroxy-7-methyl-1,6-oktadienyl]-5-hydroxyperhydrocyklopenta(b)furan-2-ol

K roztoku 400 mg alkoholu, vyrobeného podle příkladu 3 h), v 16,5 ml absolutního toluenu se přikape pod argonem při —65 °C 4,5 ml 20% roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Po 30 minutách se směs doplní 1,65 ml isopropylalkoholu a teplota roztoku se nechá zvýšit na 0 °C. Potom se roztok doplní 16,5 ml vody a 10 minut míchá. Směs se extrahuje třikrát methylenchloridem, organické fáze se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem sodným a zahustí ve vakuu. Získá se 353 mg titulní sloučeniny jako bezbarvý olej, který se bez dalšího čištění použije v následujícím stupni.

3 j) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-trihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostatrienová kyselina a methylester

K roztoku 2,82 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu v 8 ml absolutního dimethylsulfoxidu se přikape 12,2 ml methansulfinylmethylnatria v absolutním dimethylsulfoxidu (2,0 g 50% suspenze natriumhydridu se rozpustí pod argonem při 70 °C během půl hodiny ve 40 ml absolutního dimethylsulfoxidu) a směs se míchá pod argonem 30 minut při teplotě místnosti. Tento roztok xylenu se potom přikape k roztoku 353 mg laktolu, získaného podle příkladu 3 i), v 5 ml absolutního dimethylsulfoxidu, ochlazenému na 50 °C a směs se míchá 3 hodiny pod argonem při 50 °C. Potom se přidá k reakční směsi 40 ml vody a směs se extrahuje třikrát etherem. Organické extrakty se zahodí. Vodná fáze se okyselí (pH = 4) 10% roztokem kyseliny citrónové a potom se extrahuje třikrát směsí sestávající z hexanu a etheru v poměru 1 : 1 a čistého methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem sodným a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu ve směsi ethylesteru kyseliny octové

a methanolu. Získá se 210 mg titulní sloučeniny.

a k) Prostatrienová kyselina, získaná podle příkladu 3 j), se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a doplní etherickým roztokem diazomethanu. Roztok se potom zahustí ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu směsí methylenchloridu a 1 až 8 % ethanolu jako elučním činidlem. Získá se 180 mg titulní sloučeniny jako methylester.

IČ:

3390, 3000, 2860, 1735, 1670, 1650, 1440, 1170, 1055, 1020/cm.

3 l) methylester 5,6-dihydro-5-jod-19-methyl--18,19-didehydroprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 1 b) se získá 1,10 g titulní sloučeniny, jestliže se vyjde ze 760 mg methylesteru, vyrobeného podle příkladu 3 k).

3 m)methylester 5,6-dihydro-5-jod-19-methyl-18,19-didehydroprostacyklin-11,15-diacetátu

Analogicky jako v příkladu 1 c) se získá 1,20 g titulní sloučeniny, jestliže se vyjde z 1,10 g diolu, získaného podle příkladu 3 l).

3 n) methylester 18,19-didehydro-19-methylprostacyklin-11,15-diacetátu

Analogicky jako v příkladu 1 d) se získá 915 mg titulní sloučeniny, jestliže se vyjde z 1,20 g diacetátu, vyrobeného podle příkladu 3 m).

Příklad 4

18,19-didehydro-19-methyl-7-oxoprostacyklin

Roztok 130 mg methylesteru 11,15-bis(0--acetyl)-18,19-didehydro-19-methyl-7-oxaprostacyklinu v 7,4 ml methanolického roztoku hydroxidu draselného (1,94 g hydroxidu draselného rozpuštěno ve 12,9 ml vody a 64,6 ml methanolu) se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti pod argonem. Potom se reakční roztok zahustí ve vakuu při teplotě místnosti a zbytek se doplní 4 ml vody. Vodný roztok se extrahuje jednou etherem a etherický extrakt se zahodí. Vodná fáze se okyselí (pH 4,5 až 5,0) 10% roztokem kyseliny citrónové a extrahuje po sobě dvakrát chloroformem, jednou směsí chloroformu a 10% ethanolu a jednou ethylesterem kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a zahustí. Získá se 96 mg kyseliny, která se pro vyčištění chromatografuje na silikagelu směsí methylenchloridu, 30 až 40 % acetonu a 3 až 9 % ethanolu. Získá se 85 g titulní sloučeniny.

IČ: 3400 (široké),

2940, 1740, 1710, 1665, 1440, 1370/cm.

Příklad 5

Tris-(hydroxymethyl)aminomethanová sůl 18,19-didehydro-19-methyl-7-oxoprostacyklinu

Roztok 38 mg kyseliny popsané v příkladu 4, ve 2,0 ml acetonitrilu se zahřeje na 40 °C a doplní roztokem 12 mg tris-(hydroxymethyl)aminomethanu v 0,1 ml vody. Směs se míchá 14 hodin při teplotě místnosti. Potom se přebytečné rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a získá se 86 mg titulní sloučeniny.

Příklad 6

methylester 11,15-bis(O-2-tetrahydropyranyl)-19-chlor-18,19-didehydro-7-oxoprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 1 se získá 185 mg titulní sloučeniny jestliže se vyjde z 500 mg 18,19-didehydro-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-19-chlorprostacyklinu.

IČ:

2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370, 1050, 980/cm.

Výchozí materiál pro příklad 6 se vyrobí následovně:

6 a) ethylester 3-chlor-2-butenylmalonové kyseliny

Do tříhrdlé baňky, opatřené zpětným chladičem, kapací nálevkou a míchadlem se dá 12,5 g sodíku (rozřezaného na malé kousky). Přikape se 250 ml absolutního ethanolu, takže směs živě vře. Potom se k horkému roztoku alkoholátu přikape 80 g destilovaného ethylesteru kyseliny malonové. Roztok se nechá zchladnout asi na 75 °C a doplní se po kapkách 66,5 g cis-trans-1,3-dichlor--2-butenu. Směs se zahřívá 1 hodinu pod zpětným tokem. Potom se vyloučený chlorid sodný odfiltruje a sraženina se promyje methylenchloridem. Organický roztok se zahustí, zbytek se rozpustí v methylenchloridu, roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu a předestiluje. Získá se 76 g titulní sloučeniny, teplota varu 100 až 108 °C (66,6 Pa).

6 b) 3-chlor-2-butenylmalonová kyselina

Roztok 24,87 g diesteru, popsaného v příkladu 6 a), v 50 ml ethanolu a 25 ml vody se doplní 19,4 g hydroxidu draselného a směs se zahřívá 3,5 hodiny pod zpětným tokem. Potom se rozpouštědlo co možná nejvíce odstraní ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 25 ml vody a roztok se za chlazení ledem doplní po kapkách kyselinou chlorovodíkovou (pH = 1). Vodná fáze se extrahuje pětkrát vždy 100 ml etheru, spojené etherické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem sodným a zahustí ve vakuu. Zbytek se překrystaluje z benzenu. Získá se 15,2 g titulní sloučeniny, teplota tání 95 až 97 °C.

6 c) 5-chlor-4-hexenová kyselina

V destilační aparatuře se dekarboxyluje 15 g dikarboxylové kyseliny, získané v příkladu 6 b), analogicky jako v příkladu 3 d). Zbytek se předestiluje ve vakuu a získá se 10,8 g titulní sloučeniny. Teplota varu 129 až 130 °C (1,733 kPa).

6 d) methylester 5-chlor-4-hexenové kyseliny

Roztok 10,4 g karboxylové kyseliny, získané v příkladu 6 c), se doplní nepatrným přebytkem etherického roztoku diazomethanu. Reakční roztok se zahustí ve vakuu a potom předestiluje. Získá se 10,4 g titulní sloučeniny. Teplota varu 87 až 89 °C (2,4 kPa).

6 e) dimethylester 6-chlor-2-oxohept-5-en-fosfonové kyseliny

Roztok 5,58 g dimethylesteru methanfosfonové kyseliny ve 160 ml tetrahydrofuranu se doplní při —65 °C po kapkách 21,8 ml roztoku n-butyllithia (2,2 M v hexanu) a 15 minut míchá při této teplotě. Potom se přidá roztok 4,05 g methylesteru, získaného v příkladu 6 d), v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 1 hodinu při —65 °C. Roztok se zahřeje na —10 °C, doplní 2,80 mililitru kyseliny octové a zahustí. Zbytek se rozdělí mezi ether a vodu, etherická fáze se oddělí, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se dodatečně čistí destilací za pomoci kuličkového chladiče. Získá se 4,23 g titulní sloučeniny (teplota lázně 180 až 185 °C, 100 Pa).

6 f) (1S,5R,6R,7R)-6[(1E,6Z)3-oxo-7-chlor-1,6-oktadienyl]-7-benzoyloxy-2-oxabicyklo-[3,3,0]oktan-3-on

K suspenzi 720 mg natriumhydridu (50% suspenze v oleji) v 85 ml absolutního dimethoxyethanu se při teplotě místnosti přikape roztok 4,2 g fosfonátu, vyrobeného podle příkladu 6 e), v 15 ml dimethoxymethanu a tato směs se míchá 2 hodiny pod argonem při teplotě místnosti. Potom se přidá při —20 °C roztok 3,62 g (1S,5R,6R,7R)-6-formyl-7-benzoyloxy-2-oxabicyklo[3,3,0]-oktan-3-onu (J. Am. Chem. Soc., 96 5865 /1974/) v 45 ml dimethoxyethanu a směs se míchá další dvě hodiny při teplotě místnosti. Potom se roztok neutralizuje kyselinou octovou, zředí se etherem a promyje se 4% roztokem natriumhydrogenkarbonátu. Etherická fáze se promývá až do neutrální reakce vodou, suší se síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Získá se 3,80 g titulní sloučeniny jako olej.

IČ:

2950, 1770, 1720, 1700, 1640, 1460, 1280, 1160, 1115, 715/cm.

6 g) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-3S-3-hydroxy-7-chlor-1,6-oktadienyl]-7-benzoyloxy-2-oxabicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Roztok 3,8 g ketonu, získaného podle příkladu 6 f), ve 230 ml dimethoxyethanu se doplní 235 ml etherického roztoku zinkborhydridu) Výroba: Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band IV, str. 241, Verlag Chemie) při +5 °C a směs se nechá míchat pět hodin. Po opatrném zředění vodou, se zředí směs etherem a roztok se vytřepe solem. Po oddělení fází se etherický roztok suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu ve směsi pentanu a etheru (8 : 2). Nejdříve se získá 2,1 g α-alkoholu (konfigurace 3S), jakož i 930 mg odpovídajícího β-alkoholu (konfigurace 3R).

IČ (α-alkohol):

3600, 2965, 1770, 1720, 1600, 1270, 975/cm.

6 h) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-3S-3-hydroxy-7-chlor-1,6-oktadienyl]-7-hydroxy-2-oxabicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Roztok 2,1 g α-alkoholu, vyrobeného podle příkladu 6 g), ve 100 ml alkoholu se doplní 640 mg kaliumhydrogenkarbonátu a směs se míchá 4 hodiny pod argonem při teplotě místnosti. Roztok se zahustí ve vakuu, doplní 90 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje etherem. Etherický extrakt se promývá vodou až do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Po vyčištění sloupcovou chromatografií se získá 1,35 g titulní sloučeniny jako bezbarvý olej.

IČ:

3600, 2965, 1770, 975/cm.

6 i) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-3S-3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-7-chlor-1,6-oktadienyl]-7-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-2-oxabicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Roztok 1,20 g diolu, vyrobeného podle příkladu 6 h), ve 21 ml methylenchloridu se doplní 756 mg dihydropyranu a 5,5 mg kyseliny p-toluensulfonové a míchá se 30 minut při 0 °C. Směs se potom zředí methylenchloridem a vytřepe 4% roztokem hydrogenkarbonátu sodného. Organická fáze se promyje vodou, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Získá se 1,85 g titulní sloučeniny jako bezbarvý olej.

IČ:

2950, 1768, 976/cm.

6 j) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-[(1E,6Z)-3S-3--(tetrahydropyran-2-yloxy)-7-chlor-1,6-oktadienyl]-2-hydroxy-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)perhydrocyklopenta[b]furan

Analogicky jako v příkladu 3 i) se získá 1,79 g titulní sloučeniny, jestliže se vyjde z 1,85 g laktonu, vyrobeného v příkladu 6 i).

6 k) (5Z,13E,18Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9--hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-19-chlorprostatrienová kyselina a methylester (5Z,13E,18Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)--9-hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-19-chlorprostatrienové kyseliny

Analogicky jako v příkladu 3 j) se získá 690 mg titulní prostatrienové kyseliny, jestliže se vyjde z 1,75 g laktonu, vyrobeného v příkladu 6 j).

6 l) Analogicky jako v příkladu 3 k) se získá 670 mg methylesteru, jestliže se vyjde z prostatrienové kyseliny, vyrobené v příkladu 6 k).

6 m) methylester 5-jod-5,6-dihydro-18,19-didehydro-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)--19-chlorprostacyklinu

Roztok 670 mg methylesteru, vyrobeného v příkladu 6 l) se doplní 25,5 ml vody a 1,53 g natriumhydrogenkarbonátu a ochladí na 0 °C. K ochlazené směsi se během 10 minut přikape roztok 649 mg jodu ve 21 ml etheru a směs se míchá 4 hodiny při 0 °C. Potom se od etherového roztoku oddělí vodná fáze a etherická fáze se promyje 5% roztokem natriumthiosíranu. Organická fáze se promyje dvakrát vodou, suší síranem sodným a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu ve směsi hexanu, 11 až 20 % ethylesteru kyseliny octové. Získá se 757 mg titulní sloučeniny.

IČ:

2950, 1750, 1440, 1030, 980/cm.

6 n) methylester 18,19-didehydro-11,15-bis--(tetrahydropyran-2-yloxy)-19-chlorprostacyklinu

Roztok 750 mg jodetheru, popsaného v příkladu 6 m), v 7,0 ml absolutního benzenu se doplní 1,4 ml diazabicykloundecenu a směs se míchá 2 hodiny pod argonem při 50 °C. Potom se roztok zředí etherem a pětkrát promyje vodou. Organická fáze se suší síranem hořečnatým a ve vakuu zahustí. Získá se 602 mg titulní sloučeniny.

IČ:

2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Příklad 7

methylester 19-chlor-18,19-didehydro-7-oxoprostacyklinu

Roztok 480 mg bistetrahydropyranyletheru, popsaného v příkladu 6, ve 20 ml směsi ledové kyseliny octové, tetrahydrofuranu a vody (65 : 35 : 10) se míchá 15 hodin pod argonem. Potom se roztok zředí ethylesterem kyseliny octové, potom se promyje po sobě nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu a vody. Organický roztok se suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje přes silikagel ve směsi hexanu a 30 až 50 % acetonu. Získá se titulní sloučenina.

IČ:

3450, 2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

Příklad 8

Roztok 200 mg diolu, vyrobeného v příkladu 7, ve 2,5 ml methanolického roztoku hydroxidu draselného (1,94 g hydroxidu draselného ve 12,9 ml vody a 64,6 ml methanolu) se míchá 3 hodiny pod argonem při teplotě místnosti. Potom se roztok doplní 10 ml vody a vyjme etherem. Etherické fáze se zahodí. Vodná fáze se okyselí (pH = 4,5) 10% roztokem kyseliny citrónové a extrahuje po sobě dvakrát směsí chloroformu a 5% ethanolu a jednou ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem sodným a zahustí ve vakuu. Získá se 189 mg titulní sloučeniny.

IČ: 3400 (široké),

2950, 1740, 1710, 1665, 1440, 1370/cm.

Příklad 9

methylester 11,15-bis-(O-2-tetrahydropyranyl)-18,19-tetradehydroprostacyklinu

Roztok 581 mg derivátu prostacyklinu, vyrobeného podle příkladu 6 n), v 3,5 ml absolutního dimethylsulfoxidu se doplní 130 miligrami kalium-terc.butoxidu a směs se

míchá 3 hodiny pod argonem při teplotě místnosti. Potom se roztok doplní ledem a směs se extrahuje etherem. Etherický extrakt se promyje vodou, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek (530 mg) se bez dalšího čištění použije v dalším stupni.

IČ:

2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Příklad 10

methylester 11,15-bis(O-2-tetrahydropyranyl)-18,19-tetradehydro-7-oxo-prostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 1 se získá 115 mg titulní sloučeniny, jestliže se vyjde z 520 mg derivátu acetylenu, vyrobeného podle příkladu 9.

IČ:

2950, 1740, 1715, 1665, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Příklad 11

methylester 7-oxo-18,19-tetradehydroprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 7 se získá 65 mg titulní sloučeniny, jestliže se vyjde ze 110 mg 7-ketoderivátu vyrobeného podle příkladu 10.

IČ:

3450, 2950, 1740, 1715, 1665, 1440, 1370/cm.

Příklad 12

7-oxo-18,19-tetradehydroprostacyklin

Analogicky jako v příkladu 8 se získá 57 mg titulní sloučeniny, jestliže se vyjde ze 65 mg methylesteru, popsaného v příkladu 11.

IČ: 3400 (široké),

2950, 1740, 1710, 1665, 1440, 1370/cm.

Příklad 13

methylester 11,15-bis(O-2-tetrahydropyranyl)-19-chlor-18,19-didehydro-16-methyl-7-oxoprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 1 se získá 235 mg titulní sloučeniny, jestliže se vyjde ze 650 mg methylesteru 16-methyl-18,19-didehydro-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-19-chlorprostacyklinu.

IČ:

2950, 1740, 1710, 1670, 1440, 1370, 1050, 980/cm.

Výchozí materiál pro příklad 13 se vyrobí následovně:

13 a) ethylester 3-chlor-2-butenylmethylmalonové kyseliny
(ethylester 2-barbetoxy-2-methyl-5-chlor-4-hexenové kyseliny)

Analogicky jako v příkladu 6 a) se získá 85 g titulní sloučeniny, teploty varu 105 až 112 °C, jestliže se vyjde ze 66,5 cis-trans-1,3-dichlor-2-butenu a 87 g diethylesteru kyseliny methylmalonové.

13 b) methylester 16-methyl-18,19-didehydro-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-19-chlorprostacyklinu

Vycházeje z ethylesteru 3-chlor-2-butenylmethylmalonové kyseliny, vyrobeného v příkladu 13 a), se získá 720 mg titulní sloučeniny analogicky jako v příkladech 6 b až 6 n.

IČ:

2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Příklad 14

methylester 19-chlor-18,19-didehydro-16-methyl-7-oxoprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 7 se získá, jestliže se vychází z 520 mg bis-tetrahydropyranyletheru, popsaného v příkladu 13, 305 miligramů titulní sloučeniny.

IČ:
3450, 2950, 1750, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

Příklad 15

19-chlor-18,19-didehydro-16-methyl-7-oxoprostacyklin

A alogicky jako v příkladu 8 se získá, vycházeje z 240 mg diolu, vyrobeného v příkladu 14, 215 mg titulní sloučeniny.

IČ: 3400 (široké),

2950, 1740 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

Příklad 16

methylester 10-methyl-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-18,19-tetradehydroprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 9 se získá, vycházeje z 590 mg 19-chlorderivátu, vyrobeného podle příkladu 13 b), 148 mg titulní sloučeniny.

IČ:

2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Příklad 17

methylester 11,15-bis-(O-2-tetrahydropyrnyl)-16-methyl-7-oxo-18,19-tetradehydroprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 1 se získá, vycházeje ze 490 mg derivátu acetylenu, vyrobeného podle příkladu 16, 132 mg titulní sloučeniny.

IČ:

2950, 1740, 1715, 1660, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Příklad 18

10-methyl-7-oxo-18,19-tetradehydroprostacyklin

Analogicky jako v příkladu 11 nebo 12 se získá, vycházeje ze 130 mg ketonu, vyrobeného v příkladu 17, 63 mg titulní sloučeniny.

IČ: 3400 (široké),

2950, 1740, 1710, 1670, 1440, 1370/cm.

Příklad 19

methylester (17Z)-11,15-bis(O-acetyl)-17,18--didehydro-7-oxoprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 1 se získá, vycházeje ze 480 mg methylesteru 17,18--(cis)-didehydroprostacyklin-11,15-diacetátu, 179 mg titulní sloučeniny.

IČ:

2950, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360, 1240/cm.

Výchozí materiál pro příklad 19 se vyrobí následovně:

19 a) methylester 17,18-(cis)-didehydroprostacyklin-11,15-diacetátu (methylester PGI_3-11,15-diacetátu)

Analogicky jako v příkladech 1 c) a 1 d) se získá, jestliže se vychází ze 750 mg methylesteru 5-jod-17,18-(cis)-didehydro-PGI_1 (R. Johnson et. al., J. Am. Chem. Soc., **100**, 7690 /1978/), 595 mg titulní sloučeniny.

IČ:

2950, 1740, 1700, 1460, 1360, 1240/cm.

Příklad 20

(17Z)-17,18-didehydro-7-oxoprostacyklin

Analogicky jako v příkladu 2 se získá, jestliže se vyjde ze 160 mg diacetátmethylesteru, popsaného v příklau 19, 105 mg titulní sloučeniny.

IČ: 3400 (široké),

2940, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360/cm.

Příklad 21

methoxymethylester 16-fluor-7-oxoprostacyklinu

Roztok 190 ml derivátu prostacyklinu, vyrobeného podle příkladu 2, se rozpustí v 0,5 ml absolutního methylenchloridu a doplní 0,1 ml ethylendiisopropylaminu a 0,06 mililitru chlormethylmethyletheru při 0 °C. Roztok se nechá 2 hodiny stát a potom se směs doplní vodou a vícekráte vyjme ethylesterem kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí preparační chromatografie na tenké vrstvě [Hexan/ethylester kyseliny octové 1 : 1] a získá se 136 mg titulní sloučeniny jako olej.

IČ:

3450, 2950, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360/cm.

Příklad 22

methylester 16-methyl-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-18,19-tetradehydroprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 6 n) se získá, jestliže se vyjde ze 630 mg methylesteru 16-methyl-11,15-bis-(tetrahydropyranu-2-yloxo)-5-jod-5,6-dihydro-18,19-tetradehydroprostacyklinu, 490 mg titulní sloučeniny.

IČ:

2945, 1740, 1705, 1440, 1030/cm.

Výchozí materiál pro příklad 22 se vyrobí následovně:

22 a) methylester 16-methyl-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-18,19-tetrdehydroprostaglandinu $F_{2\alpha}$

Roztok 546 mg 16-methyl-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-18,19-tetradehydropro-

staglandinu $F_{2\alpha}$ (DE-OS č. 2 729 960) v 5,0 mililitrech etheru se doplňuje etherickým roztokem diazomethanu až žluté zbarvení reakčního roztoku zůstane konstantní. Přebytečný diazomethan se rozloží ledovou kyselinou octovou přidávanou po kapkách a bezvarvý reakční roztok se zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu pomocí gradientů směsi hexanu a esteru kyseliny octové. Získá se 523 mg titulní sloučeniny.

IČ:

3045, 2940, 1740, 1440, 1030/cm.

22 b) methylester 16-methyl-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-jod-5,6-dihydro-18,19-tetradehydroprostacyklinu

Analogicky jako v příkladu 1 b) se získá, jestliže se vychází z 520 mg methylesteru, popsaného v příkladu 22 a), 645 mg titulní sloučeniny.

IČ:

2945, 1740, 1440, 1040/cm.

Příklad 23

methylester 7-oxo-17,18-tetradehydro-11,15-bis-(tetrahydropyranyl-2-yloxy)-prostacyklinu

K roztoku 530 mg methylesteru 11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17,18-tetradehydroprostacyklinu ve 40 ml dioxanu se přidá 210 mg kysličníku seleničitého a směs se zahřívá 2 hodiny pod argonem při 95 °C. Roztok se míchá v ledové vodě a několikrát se extrahuje etherem. Organické báze se spojí, promyjí zpola nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a zahustí. Surový produkt (590 mg) se chromatografuje na silikagelu pomocí gradientů směsi hexanu a 20 % ethylesteru kyseliny octové. Další dělení se provádí chromatografií na tenké vrstvě ve směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové (85 : 15) jako elučního činidla. Získá se 145 mg titulní sloučeniny jako olej.

IČ:

2950, 1740, 1710, 1650, 1440, 1360, 1040/cm.

Výchozí materiál pro příklad 23 se vyrobí následovně:

23 a) methylester 3-hexinové kyseliny

Roztok 5,9 g 3-hexinové kyseliny v 50 ml etheru se zpracuje s malým přebytkem etherického roztoku diazomethanu. Směs se doplní několika kapkami ledové kyseliny octové, zahustí ve vakuu a nakonec předestiluje. Získá se 5,65 g titulní sloučeniny.

Teplota varu 62 °C/667 Pa.

IČ:

2950, 2220, 1730, 1430, 1250, 1160, 1010/cm.

23 b) (2-oxo-4-heptinyliden)trifenylfosforan

K suspenzi 28,6 g trifenylmethylfosfoniumbromidu ve 300 ml absolutního etheru se během 20 minu přikape 61 ml roztoku butyllithia (1,3 M v hexanu) a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. K tomuto roztoku se během 0,5 hodiny přikape 5,04 g esteru, získaného v příkladu 23 a), v 50 ml absolutního etheru a 1,5 hodiny se míchá při teplotě místnosti. Bílá sraženina se odfiltruje a promyje etherem, organická fáze se promyje zpola nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a zahustí. Surový produkt se čistí přes silikagel pomocí gradientů směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové.

Získá se 10,4 g titulní sloučeniny.

IČ:

3080, 2940, 1590, 1400, 1120, 700/cm.

23 c) (1S,5R,6R,7R)-7-benzoyloxy-6-[(1E)-3-oxo-1-okten-5-inyl]-2-oxabicyklo[3,3,0]-oktan-3-on

Roztok 7,4 g (1S,5R,6R,7R)-6-formyl-7-benzoyloxy-2-oxabicyklo[3,3,0]oktan-3-on (E. J. Corey et al., J. Chem. Soc., **91**, 5675 /1969/) a 10,3 g fosforanu, vyrobeného podle příkladu 23 b), ve 200 ml absolutního toluenu se míchá 5,5 hodin při teplotě místnosti. Reakční roztok se zahustí ve vakuu a zbytek se chromatografuje přes silikagel pomocí gradientů směsi hexanu a 40 % ethylesteru kyseliny octové.

Získá se 9,7 g titulní sloučeniny.

IČ:

3020, 1780, 1730, 1640, 1460, 1280, 1170, 1120, 1070, 975, 715/cm.

23 d) (1S,5R,6R,7R)-7-benzoyloxy-6-[(1E)-(3S)-3-hydroxy-1-okten-5-inyl]-2-oxabicyklo[3,3,0]oktan-3-on

K roztoku 9,5 g ketonu, vyrobeného podle příkladu 23 c), ve 307 ml absolutního methanolu, ochlazeného na —40 °C se přidá 5,81 g natriumborhydridu a směs se míchá při této teplotě 3 hodiny. Potom se přebytečný natriumborhydrid rozloží přídavkem 9,62 ml ledové kyseliny octové a směs se

odpaří do sucha při 30 °C ve vakuu. Zbytek se doplní vodou a roztok se vícekrát extrahuje methylenchloridem. Spojené organické fáze se promyjí zpola nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a zahustí. Pro oddělení epimerních alkoholů se surový produkt (9,75 g) chromatografuje pečlivě na silikagelu pomocí gradientu směsi pentanu a etheru. Získá se 4,4 g titulní sloučeniny.

IČ:

3450, 3000, 2950, 1780, 1720, 1610, 1450, 1270, 1180, 1110, 1060, 980 715/cm.

23 e) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E)-(3S)-3-hydroxy-1-okten-5-inyl]-7-hydroxy-2-oxabicyklo-[3,3,0]oktan-3-on

K roztoku 4,3 g alkoholu, vyrobeného v příkladu 23 d), ve 47 ml methanolu se přidá 712 mg bezvodého uhličitanu draselného směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční roztok doplní za chlazení ledem po kapkách 0,72 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a zahustí ve vakuu. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu, roztok se suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Surový produkt se chromatografuje přes silikagel pomocí gradientu směsi methylenchloridu a acetonu. Získá se 2,85 g titulní sloučeniny.

IČ:

3950, 2940, 1770, 1420, 1160, 1070, 1030, 970/cm.

23 f) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E)-(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-okten-5-inyl]-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2-oxabicyklo[3,3,0]-oktan-3-on

Roztok 2,80 g diolu, vyrobeného v příkladu 23 e), ve 40 ml absolutního methylenchloridu se doplní 1,0 ml dihydropyranu a 12,5 mg kyseliny p-toluensulfonové a míchá 45 minut při teplotě místnosti. Roztok se zředí methylenchloridem a promyje zpola nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu. Potom se organické fáze promývají zpola nasyceným roztokem chloridu sodného až do neutrální reakce, suší se síranem hořečnatým a zahustí. Surový produkt se chromatografuje přes silikagel za pomoci gradientů směsi hexanu a 40 % ethylesteru kyseliny octové. Získá se 4,42 g titulní sloučeniny.

IČ:

2950, 1770, 1410, 1030/cm.

23 g) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-[(1E)-(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-okten-5-inyl]-2-hydroxy-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)perhydrocyklopenta[b]furan

K roztoku 4,3 g laktonu, vyrobeného podle příkladu 23 f), v 84 ml toluenu, ochlazenému na —70 °C se přikape pod argonem 17,9 mililitru roztoku diisobutylaluminiumhydridu (20 % v toluenu). Po 0,5 hodině se reakční směs doplní 1,0 ml isopropylalkoholu a 8,97 ml vody a míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti.

Sraženina se odfiltruje, promyje methylenchloridem a spojené organické fáze se suší síranem hořečnatým a zahustí; získá se 4,15 g titulní sloučeniny jako olej.

IČ:

3900, 2900, 1460, 1340, 1250, 1190, 1120, 1010, 970, 880/cm.

23 h) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9-hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)--17,18-tetradehydroprosta-5,13-dienová kyselina a methylester(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,-15S)-9-hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran--2-yloxy)-17,18-tetradehydroprosta-5,13-dienové kyseliny

Roztok 32,2 ml hexamethyldisilazanu v 92 ml absolutního tetrahydrofuranu, ochlazený na —12 °C se doplní po kapkách pod argonem 115 ml roztoku butyllithia (1,3 M v hexanu) a takto získaný bezbarvý roztok lithiumhexamethylsilazidu se za chlazení přikape během 15 minut pod argonem k suspenzi 34,0 g karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu v 370 ml absolutního tetrahydrofuranu. Suspenze se míchá dále při teplotě místnosti, až vznikne světle červený roztok (asi 45 minu). Potom se k fosforanovému roztoku přikape během 10 minut roztok 4,0 gramu loktolu, vyrobeného v příkladu 23 g), ve 270 ml absolutního tetrahydrofuranu a směs se zahřívá 3 hodiny pod argonem při 42 až 45 °C. Po ukončení reakce se směs vmíchá do dvou litrů 2,5% roztoku chloridu sodného a okyselí 10% roztokem kyseliny citrónové na hodnotu pH 4,5 až 4,0. Vodná suspenze se vyjme 5krát vždy 250 ml etheru a spojené etherické fáze se extrahují 4krát vždy 40 ml 2% roztoku hydroxidu sodného. Vodné extrakty hydroxidu sodného se okyselí (pH = 4,5) 10% roztokem kyseliny citrónové a vyjmou čtyřikrát vždy 100 ml etheru. Tyto etherické extrakty se suší síranem hořečnatým a zahustí. Získá se 5,9 g surového produktu, který rozpustěn ve 100 ml methylenchloridu a zpracován etherickým roztokem diazomethanu se převede v methylester. Po dokonalém zreagování se roztok zahustí ve vakuu a surový produkt se přečistí chromatografií přes silikagel pomocí gradientu směsi hexanu a 20 % ethylesteru kyseliny octové. Získá se 4,15 g titulní sloučeniny.

IČ:

3950, 2900, 1730, 1430, 1120, 1020, 960/cm.

23 i) methylester 5,6-dihydro-5-jod-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17,18-tetradehydroprostacyklinu

K roztoku 4,1 g methylesteru, získaného v příkladu 23 h), v 91 ml etheru se přidá 98 ml vody a 5,39 g natriumhydrogenkarbonátu. Směs se ochladí na 4 °C a doplní během 20 minut pod argonem roztokem 4,11 g jodu ve 176 ml etheru. Po 4 hodinách se reakční směs přelije do dělicí nálevky, vodná fáze se oddělí a organická fáze se promyje 5% roztokem natriumthiosíranu. Bezbarvá etherická fáze se promyje zpola nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Získá se 4,5 g surového produktu, který se chromatografuje přes silikagel za pomoci gradientu směsi hexanu a 20 % ethylesteru kyseliny octové. Získá se 4,28 g titulní sloučeniny.

IČ:
2920, 1720, 1430, 1350, 1230, 1190, 1120, 1070, 1010, 960, 895, 860, 810, 730/cm.

23 j) methylester 11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17,18-tetradehydroprostacyklinu

Roztok 1,31 g jodetheru, vyrobeného podle příkladu 23 i), v 11,0 ml absolutního benzenu, se doplní 4,1 ml diazobicykloundecenu a 2 hodiny míchá při 50 °C. Roztok se zředí esterem kyseliny octové a promývá vodou až do neutrální reakce. Organické extrakty se suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Získá se 1,05 g titulní sloučeniny.

IČ:

2900, 1730, 1680, 1430, 1350, 1230, 1130, 1020, 970/cm.

Příklad 24

methylester 7-oxo-17,18-tetradehydroprostacyklinu

Roztok 130 mg 7-oxoderivátu, vyrobeného v příkladu 23), ve 4,3 ml směsi rozpouštědel, sestávající z kyseliny octové, vody a tetrahydrofuranu v poměru 65 : 35 : 10 se míchá 17 hodin pod argonem při teplotě místnosti. Reakční roztok se opatrně vmíchá do roztoku natriumhydrogenkarbonátu a vodná fáze se vyjme třikrát vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promývají zpola nasyceným roztokem chloridu sodného až do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek (92 mg) se vyčistí pomocí preparační chromatografie na tenké vrstvě v systému chloroform/ethanol (95 : 5), jako elučního činidla. Získá se 73 mg titulní sloučeniny.

IČ:

3440, 2950, 1740, 1710, 1660, 1430, 1360/cm.

Příklad 25

7-oxo-17,18-tetradehydroprostacyklin

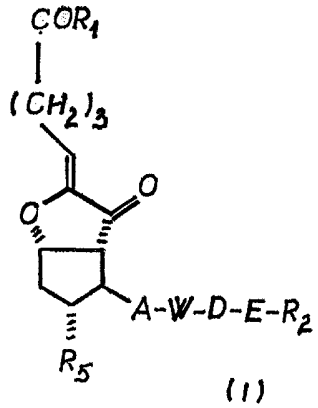
Roztok 60 mg methylesteru, popsaného v příkladu 24), v 1,2 ml methanolického roztoku hydroxidu draselného (1,94 g hydroxidu draselného ve 12,9 ml vody a 64,6 ml methanolu) se míchá 8 hodin při teplotě místnosti pod argonem. Potom se reakční roztok zředí 8 ml vody a vyjme dvakrát etherem. Vodná fáze se okyselí (pH = 4,5) 10% roztokem kyseliny citrónové a vyjme dvakrát etherem a esterem kyseliny octové. Organické fáze se spojí, suší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Získá se 52 mg titulní sloučeniny.

IČ: 3400 (široké),

2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 7-oxoprostacyklinu obecného vzorce I

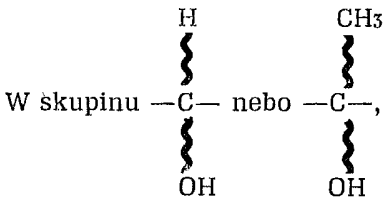


(I)

kde znamenají

R_1 zbytek OR_3, přičemž R_3 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný halogenem, fenylovým zbytkem, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, cykloalkylový zbytek s 5 nebo 6 atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický zbytek obsahující jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry,

A skupinu $-CH_2-CH_2-$, cis-CH=CH— nebo trans-CH=CH—,



ve kterých hydroxyskupina je popřípadě esterifikována benzoylovým zbytkem nebo zbytkem alkankyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo etherifikována tetrahydrofuranylovým zbytkem, α-ethoxyethylovým zbytkem nebo trialkylsilylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, přičemž volná nebo esterifikovaná hydroxyskupina je v poloze α nebo β,

D a E společně představují přímou vazbu nebo

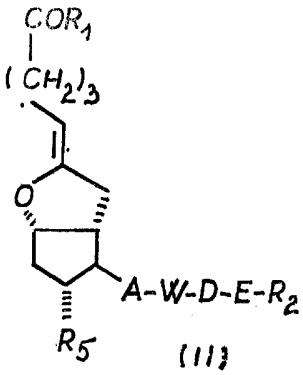
D alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku a

E přímou vazbu,

R_2 fluoralkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem a 2 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována halogenem nebo alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku a v případě, kdy D a E znamenají přímou vazbu, alkinylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný v poloze 1 halogenem nebo alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_3 hydroxyskupinu, která je popřípadě substituována zbytkem alkankyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo etherifikována tetrahydropyranylovým zbytkem, tetrahydrofuranylovým zbytkem, α-ethoxyethylovým zbytkem nebo trialkylsilylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, v případě, kdy R_3 představuje vodík,

a jejich solí s fyziologicky nezávadnými bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde

R_1, R_2, R_5, A, W, D a E mají shora uvedený význam, oxiduje kysličníkem seleničitým a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, kde R_3 znamená atom vodíku, nechá reagovat s anorganickou nebo organickou bází.

Severografia, n. p., Závod 7, Most

Cena 2,40 Kčs