

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228922
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 14 04 82
(21) [PV 2661-82]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 04 81
[965/81] Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/935
C 07 D 307/93
//A 61 K 31/34

(72)
Autor vynálezu

SIMONIDESZ VILMOS dr., IVANICS JÓZSEF, GALAMBOS GÉZA,
PAPP ÁGNES, KOVÁCS GÁBOR, SKOPÁL JUDIT, BUDAPEŠT, SZILÁGYI
ILDIKÓ, ÓCSA (MLR)

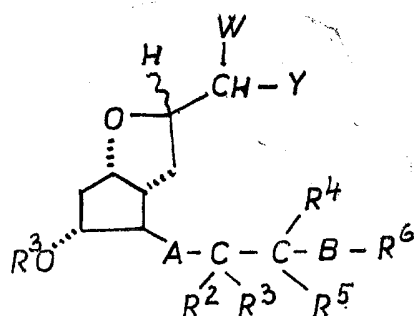
(73)
Majitel patentu

CHINOLIN GYÓGYSZÉR ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů 4-oxoprostacyklinu-1, substituovaných v poloze 5

1

Vynález se týká způsobu výroby nových,
biologicky aktivních derivátů 4-oxoprostacy-
klinu-1, substituovaných v poloze 5, obec-
ného vzorce I



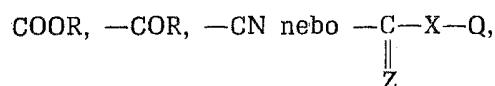
(I)

kde

W znamená skupinu vzorce -COOR, -CN
nebo -NO₂, alkanoylovou skupinu s 1 až 4
atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 a-
tomy uhlíku, fenylthioskupinu, alkylsulfo-
nylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo
fenylsulfonylovou skupinu popřípadě substi-
tuovanou alkylovým zbytkem s 1 až 4 ato-
my uhlíku,

2

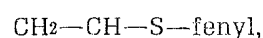
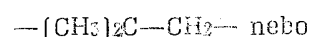
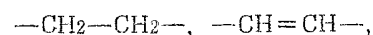
R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4
atomy uhlíku,
Y znamená skupinu vzorce



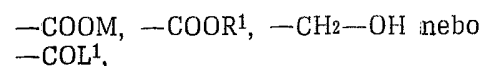
kde

R má výše uvedený význam,
nebo v případě, že W znamená nitrosku-
pinu, může Y též znamenat vodík,
Z znamená kyslík nebo v případě, že W
znamená nitroskupinu, znamená Z dva ato-
my vodíku,

X znamená skupinu vzorce



Q znamená skupinu vzorce

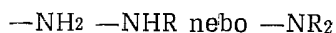


kde

M znamená farmakologicky vhodný kation,

R¹ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, a

R¹ znamená skupinu vzorce

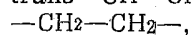


kde

R má výše uvedený význam,

A znamená skupinu

trans-CH=CH, -C≡C- nebo



R² znamená vodík ve sterické poloze α nebo β, nebo methylovou či ethylovou skupinu,

každý ze symbolů R⁴ a R⁵ znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ znamená vodík nebo, jakožto ochrannou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trialkylsilylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, kde

B znamená methylenovou skupinu nebo kyslík, když

B znamená methylenovou skupinu,

znamená R⁶ alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, nebo když

B znamená kyslík, znamená R⁶ fenylovou skupinu popřípadě substituovanou halogenem nebo trihalogenmethylovým zbytkem, a v opticky aktivní a racemické podobě, jakož i jejich soli s farmakologicky vhodnými kationty.

Nové sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, jsou farmakologicky účinné; jsou rovněž vhodnými meziprodukty pro přípravu nových stabilních analogů prostacyklinu-2, totiž 4-oxo-prostacyklinu-1 a jeho derivátů. Sloučeniny obecného vzorce I inhibují srážení krevních destiček vyvolané adenosindifosfátem, kyselinou arachovou nebo kolagenem, ovlivňují rovněž krevní oběh, inhibují vyměšování žaludečních kyselin, mají vliv na gastrointestinální soustavu a vyznačují se mnoha jinými cennými farmakologickými vlastnostmi v koncentraci od 1 do 100 γ/ml.

a) Vasodilatační účinek

Nové analogy prostacyklinu, vyrobené způsobem podle vynálezu, mají periferní vasodilatační účinek podobné intenzity jako samotný prostacyklin. Proto je jich možno

použít pro léčení nebo profylaxi různých chorob kardiovaskulární soustavy, jako je arterioskleróza obliterující, infarkt myokardu, trombóza, choroby způsobené vasokonstrikcí, a hypertenze. Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno aplikovat v podobě intravenózních infúzí, intramuskulárně nebo subkutánně jakož i orálně v podobě tablet nebo tobolek. Denní dávka činí přibližně 0,1 až 100 mg podle stáří pacienta a podle vážnosti jeho choroby.

Některé sloučeniny, zejména 5-nitroprostacyklin-1 a jeho deriváty se vyznačují vysokou selektivitou; kromě silného vasodilatačního účinku mají i méně intenzivní jiné účinky, podobné účinkům prostacyklinu.

Intenzita hemodynamického účinku je téhož řádu jako intenzita prostacyklinu-2 (dávka, srovnatelná svým účinkem s dávkou prostacyklinu-2 činí 0,1 až 0,5 μg/kg tělesné hmotnosti u anestizovaných koček), kdežto účinek proti shlukování krevních destiček je 1000 až 10 000krát slabší než účinek prostacyklinu-1. Shlukování krevních destiček, způsobené v lidské krvi dávkou 1 × 10⁻⁶ mol/ml adenosindifosfátu je možno zabránit použitím některých z nových sloučenin podle vynálezu v koncentraci 5 až 100 μg/ml (IC₅₀), měřeno Bornovou metodou.

b) Účinek proti srážení krevních destiček

Nové analogy prostacyklinu, vyrobené způsobem podle vynálezu, inhibují srážení krevních destiček, snižují jejich adhezi, inhibují tvorbu trombů (krevních zátek) a madesagregační účinek, tj. rozpouštějí již vzniklé tromby. Jsou proto vhodné k léčení a profylaxi trombotických procesů, k léčení anginových chorob, k omezení koagulovatelnosti krve při mimořádném oběhu během speciálních operací srdce a k zabezpečení jejich optimálních parametrů.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, se výhodně aplikují v podobě tablet nebo tobolek 2 až 4krát denně. Denní dávka je v rozmezí od 0,05 do 100 mg.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, inhibují in vitro shlukování krevních destiček, způsobené kyselinou arachovou, adenosindifosfátem nebo kolagenem v koncentraci 0,01 až 100 γ/ml.

c) Inhibice vylučování žaludečních kyselin

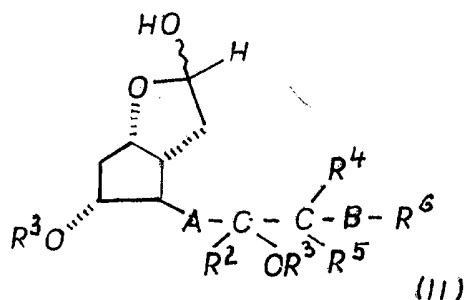
Nové analogy prostacyklinu, vyrobené způsobem podle vynálezu, jsou použitelné v humánní nebo veterinární medicíně pro inhibování a ovlivnění vylučování žaludečních kyselin; snižují nebo odstraňují možnost tvorby žaludečních vředů a mají příznivý vliv na jejich léčbu. Denní dávka je v rozmezí 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti v podobě intravenózní nebo subkutánní injekce nebo v podobě infúze. Orální denní dávka je v rozmezí 1 až 100 mg.

d) Bronchodilatační účinek

Nové analogy prostacyklinu jsou vhodné pro léčení astma jakožto bronchodilátory a inhibitory prostředků vyvolávajících astma. Je možno je aplikovat v podobě tablet, tobolek nebo aerosolů v dávce 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Je možno je výhodně kombinovat s jinými známými antiastmatiky, například s isoproterenolem, efedrinem atd..

Dále je možno nové sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, použít pro léčení různých onemocnění pokožky, například lupénky, různých specifických a nespecifických zánětů kůže nebo vyrážek vyvolaných alergií. V tomto případě se tyto sloučeniny formulují jako masti, roztoky nebo aerosoly, při obsahu aktivní složky v rozmezí 0,5 až 4 %.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují z bicyklických hemiacetalů obecného vzorce II



kde

A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ a B mají výše uvedený význam,

jejich reakcí se sloučeninami obecného vzorce III



kde

W a Y mají výše uvedený význam,

kteřé obsahují aktivní methylenovou skupinu.

Základem výše uvedené přípravy sloučenin obecného vzorce I je Knoevenagelova kondenzace, která až dosud nebyla použita v chemii prostacyklinu. Touto reakcí, vycházející ze sloučenin obecného vzorce II, je možno v jednom stupni vytvořit α -řetězec analogů prostacyklinu a bicyklický produkt.

V průběhu Knoevenagelovy reakce vede vzájemné působení oxoderivátů a sloučenin obsahujících aktivní methylenovou skupinu, obecně β -dikarboxylových derivátů, k α,β -nenasyceným dikarboxylovým sloučeninám

(viz Berichte, 1896, 29, str. 172, a J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, str. 2327).

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce II používají jakožto molekuly obsahující skrytou aldehydovou funkci, a nechají se reagovat se sloučeninami obecného vzorce III v přítomnosti katalyzátoru (katalyzátorů), používaného při Knoevenagelově kondenzaci. Uvedené α,β -nenasycené dikarboxylové sloučeniny a bifunkční a nitroderiváty vzniklé při reakci není možno izolovat, poněvadž ihned reagují s hydroxylovou skupinou vázanou na uhlíku v poloze 9 prostaglandinového řetězce za přeměny v cyklický produkt obecného vzorce I.

Požadované sloučeniny obecného vzorce I se získají buď přímo z reakční směsi, nebo po kyselé či zásadité hydrolyze.

Nová, konvergentní, jednostupňová syntéza, až dosud nepoužitá při přípravě prostaglandinů, je kromě své novosti v chemii významná tím, že zajišťuje jednoduchou, mimořádně hospodárnou syntézu pro získání sloučenin obecného vzorce I. Až dosud se deriváty prostacyklinu obdobné struktury připravovaly ze sloučenin obecného vzorce II Wittigovou alkylační reakcí, načež se vzniklý prostaglandin F_{2 α} podrobil halocykлизaci nebo elektrofilní adici a pak cyklizaci. (J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, str. 2006).

Sloučeniny obecného vzorce II jsou známy z literatury (J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, str. 5675) nebo je lze připravit známými postupy z příslušných výchozích sloučenin. Sloučeniny obecného vzorce III jsou zčásti známy jako β -dikarboxylové sloučeniny nebo sloučeniny obsahující methylenovou skupinu se dvěma aktivními skupinami (Patai S.: The Chemistry of the Carbonyl Group [Chemie karboxylové skupiny], vyd. Interscience Pub., Londýn, 1966). Příprava nových sloučenin obecného vzorce III bude podrobněji popsána později.

Obecně se při Knoevenagelově reakci používá methylenových sloučenin obsahujících dvě aktivní skupiny. Elektrofilní charakter, schopnost nitroskupiny stabilizovat karbanion sama o sobě postačuje k tomu, aby proběhla Knoevenagelova kondenzace, a proto, jestliže W znamená nitroskupinu ve vzorci III, je možno tuto kondenzační reakci provést i tehdy, když Z znamená dva atomy vodíku.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce II, kde R³ znamená vodík nebo ochrannou skupinu hydroxyskupiny, jak je výše definována, nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce III v přítomnosti rozpouštědla nebo bez rozpouštědla (za použití nadbytku sloučeniny obecného vzorce III jakožto rozpouštědla) při teplotě v rozmezí od 25 do 200 °C, v přítomnosti katalyzátorů obvykle používaných při Knoevenagelově kondenzaci. Jakožto rozpouštědla se s výhodou používá aromatického uhlíkovodíku, například benzenu, toluenu nebo

xyleny, a reakce se provádí při teplotě varu rozpouštědla. Za takových podmínek tvoří voda, vzniklá při reakci, azeotropní směs s rozpouštědlem, a proto se odpařuje ze soustavy, čímž se rovnovážná poloha reakce posouvá žádoucím směrem.

Jako rozpouštědla je možno použít i jiné inertní sloučeniny, jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid, triamid kyseliny hexamethylfosforečné nebo chlorovaný alifatický uhlovodík. Použitý katalyzátor je možno volit ze skupiny, sestávající z různých zásad a kyselin a jejich solí, výhodně ze sekundárních aminů, piperidinu, morfolinu, dialklaminů a jejich solí s organickými kyselinami, s výhodou s kyselinou octovou, dále z organických kyselin, výhodně z kyselin octové a sulfonových kyselin, Lewisových kyselin, výhodně z etherátu fluoridu boritého, chloridu zinečnatého, chloridu titaničitého atd., jakož i z aminokyselin.

Při nejvýhodnějším provedení způsobu podle vynálezu se benzenový nebo toluenový roztok sloučeniny obecného vzorce II zahřívá k varu spolu s 1 až 5 ekvivalenty sloučeniny obecného vzorce III v přítomnosti katalytického nebo v některých případech ekvivalentního množství piperidiniumacetátu nebo piperidinu. Reakční doba je v rozmezí 2 až 72 hodin podle struktury sloučenin obecného vzorce III, a sloučeniny obecného vzorce I, které jsou méně polární než sloučeniny obecného vzorce II, se získají téměř kvantitativně. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou izolovat přečištěním na chromatografické koloně nebo překrystallizováním. Je-li to žádoucí, mohou se sloučeniny obecného vzorce I přeměnit v jiné sloučeniny spadající do rámce obecného vzorce I alkalickou nebo kyselou hydrolýzou nebo reakcí. Rovněž je možno, je-li to žádoucí, převést sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 znamená vodík, ve sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 znamená ochrannou skupinu hydroxylové skupiny tím, že se nechají reagovat s jedním z výše uvedených činidel, schopných vnést ochrannou skupinu hydroxylové skupiny.

Další výhodou způsobu podle vynálezu je, že je možno sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 znamená vodík, připravit přímo z příslušných sloučenin obecného vzorce II, kde R^3 znamená vodík, zatímco ony sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 znamená ochrannou skupinu hydroxylové skupiny, je možno připravit přímo z příslušných sloučenin obecného vzorce II, kde R^3 znamená skupinu hydroxylové skupiny.

Výrazem „alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se zde označují tyto alkylové skupiny: methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, sek.-butylová skupina. Alkanoylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku jsou alkanoylové skupiny, které odpovídají výše uvedeným alkylovým skupinám s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména formylová, acetylová, propionová a

butyrylová skupina. Výraz „alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ zahrnuje různé pentylové a hexylové skupiny kromě výše uvedených alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku. Fenylová skupina může být nesubstituována nebo substituována alespoň jedním halogenem nebo halogenmethylovým zbytkem v libovolné poloze.

V alkythioskupinách a fenylthioskupině jsou alkylové části a fenylový zbytek vázány přes atom síry. V alkylsulfonylových skupinách s 1 až 4 atomy uhlíku a ve fenylsulfonové skupině jsou alkylové zbytky a fenylový zbytek vázaný přes skupiny $-SO_2-$.

Cykloalkylovou skupinou s 5 až 8 atomy uhlíku může být například cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová nebo cyklooktylová skupina.

V popisu, pokud není jinak uvedeno, se výrazu „farmakologicky vhodný kation“, používá k označení jednoho ekvivalentu jednomocného, dvoumocného nebo třímocného kationtu, který v množství, odpovídajícím dávkám podle vynálezu, nevyvolává v živém organismu žádný nežádoucí vedlejší účinek. Takovými kationty jsou především ionty alkalických kovů, například ionty sodíku, draslíku a lithia, dále ionty kovů alkalických zemin, například ionty vápníku, hořčíku, dále ionty hliníku a amonné ionty, a jednomocné, dvojmocné nebo několika-mocné amoniové ionty odvozené od organických aminů, například tris(hydroxymethyl)-amoniový ion.

Alkylové skupiny v trialkylsilylových skupinách s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí mohou být shodné nebo různé. Heteroarylové skupiny mohou obsahovat jeden nebo několik heteroatomů jako je dusík, kyslík nebo síra, v kterékoliv poloze kruhu.

Dále uvedené příklady vynálezu blíže objasňují, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Příklad 1

Ethylester 5-ethylkarbonyl-4-oxo-prostacyklinu-1 obecného vzorce I, kde W znamená ethoxykarbonylovou skupinu, A znamená trans-vinylovou skupinu, Y znamená skupinu vzorce $Z = C-X-Q$, Z znamená kyslík,

X znamená skupinu $-CH_2-CH_2-$, Q znamená ethoxykarbonylovou skupinu, R^2 znamená vodík v sterické poloze β , R^3 znamená vodík, každý ze symbolů R^4 a R^5 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, B znamená methylenovou skupinu a R^6 znamená propylovou skupinu.

V 60 ml bezvodém benzeny se rozpustí 5,8 g (21,5 mmol) 3 α , β -hydroxy-6 β -(3S-hydroxy-okt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo-[3.3.0]oktanu a 9,3 g (43 mmol) 3-oxo-diethyladipátu a ke vzniklému roztoku se přidá 4,3 ml roztoku katalyzátoru (obsahujícího 42,8 g (0,5 mol) piperidinu a 60 g (1

mol) kyseliny octové v benzenu po doplnění na objem 1000 ml]. Reační směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1,5 až 2 hodin na olejové lázni pod Soxhletovým extraktorem nebo odlučovačem vody. Po skončení reakce následuje chromatografické zpracování na tenké vrstvě (prakticky kvantitativní), načež se reakční směs zředí 100 mililitrů ethylacetátu, vzniklá organická vrstva se dvakrát extrahuje vždy 20 ml vody, načež se promyje 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje a rozpouští do oddestiluje. Získaných 14 g surového produktu se chromatografuje na 400 g silikagelu za použití ethylacetátu. Získá se 9,2 g (výťažek 91,5 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,72$ (za použití rozpouštěcí soustavy, zahrnující ethylacetát a methanol v poměru 10 : 1).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

3350 (OH), 1740, 1725 (C=O),
965 cm^{-1} (-CH=CH-).

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

5,5 až 5,6 (m, 2H, -CH=CH-, $J=15$ Hz),
3,9 až 4,6 (4H, CH-O, 4H, $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$),
0,9 ppm (t, 3H, CH_3).

Příklad 2

$3\alpha,\beta$ -(1'-ethoxykarbonyl-1'-kyanomethyl)-6 β -(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktan obecného vzorce I, kde W znamená kyanoskupinu, Y znamená ethoxykarbonylovou skupinu a A, B, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají význam uvedený v příkladu 1.

Ve 20 ml bezvodého benzenu se rozpustí 2,7 g (10 mmol) $3\alpha,\beta$ -hydroxy-6 β -(3S-hydroxy-okt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo-[3.3.0]oktanu a 2,26 g (20 mmol) ethylesteru kyseliny kyanooctové a ke vzniklému roztoku se přidá jako katalyzátor 1 ml piperidinu acetátu (přípraveného jak popsáno v příkladu 1). Reakční směs se pak zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin pod odlučovačem vody. Další zpracování reakční směsi se provádí jak popsáno v příkladu 1. 5 g surového produktu získaného odpařením se chromatografuje na 150 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu s hexanem 2 : 1. Získá se 3,4 g (výťažek 92,5 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,5$ (ethylacetát)

IR spektrum (v tenké vrstvě):

3350 (OH), 2290 (C=N), 1750 cm^{-1} (C=O)

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

δ 5,5 až 5,6 (m, 2H, -CH=CH-), 4 až 4,6 ppm (4H, CH-O, 2H, $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$),
3,6 ppm (1H, NC-CH- COOCH_2H_5).

Příklad 3

$3\alpha,\beta$ -(1'-ethoxykarbonyl-2'-oxopropyl)-6 β -(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktan obecného vzorce I, kde W znamená ethoxykarbonylovou skupinu, Y znamená acetylovou skupinu a A, B, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají význam uvedený v příkladu 1.

Ve 20 ml bezvodého benzenu se rozpustí 2,7 g (10 mmol) $3\alpha,\beta$ -hydroxy-6 β -(3S-hydroxy-okt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo-[3.3.0]oktanu a 2,6 g (20 mmol) kyseliny acetoxové a ke vzniklému roztoku se přidá jako katalyzátor 0,8 ml piperidiniumacetátu (přípraveného jak popsáno v příkladu 1). Reakční směs se pak zahřívá pod zpětným chladičem po 3 hodiny pod odlučovačem vody; další zpracování reakční směsi se provádí jak popsáno v příkladu 1. Surový produkt získaný odpařením se chromatografuje na 150 g silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Získá se 3,25 g (výťažek 85 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,55$ (ethylacetát a methanol 10 : 1).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

3350 (OH), 1740, 1720 cm^{-1} (C=O).

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

δ 5,5 až 5,6 (m, 2H, -CH=CH-),
4 až 4,6 (4H, CH-O, 2H, $\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$),
2,1 ppm (s, 3H, O=C-CH_3).

Příklad 4

$3\alpha,\beta$ -1',1'-bis(ethoxykarbonyl)-methyl-6 β -(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktan obecného vzorce I, kde W a Y znamenají každý ethoxykarbonylovou skupinu a A, B, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají význam uvedený v příkladu 1.

Za mírného zahřívání se v 8 g (50 mmol) diethylesteru kyseliny maionové rozpustí 2,7 g (10 mmol) $3\alpha,\beta$ -hydroxy-6 β -(3S-hydroxy-okt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo-[3.3.0]oktanu a vzniklý bezbarvý roztok se ochladí na teplotu místnosti. Ke chladnému roztoku se přidá 11 ml (11 mmol) piperidinu a reakční směs se ponechá stát 24 hodiny při teplotě místnosti. Průběh reakce se sleduje chromatograficky na tenké vrstvě. Po skončení reakce se reakční směs chromatografuje na 300 g silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Frakce obsa-

hující produkt se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 3,3 g (výtěžek 80 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,57$ (ethylacetát).

IR spektrum (v tenké vrstvě):
3300 (OH), 1740 až 1750 cm^{-1} (C=O).

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

5,5 až 5,6 (m, 2H, -CH=CH-),
4 až 4,6 ppm (4H, CH-O, 4H, COOCH_2).

Příklad 5

$3\alpha,\beta$ -(1'-acetyl-2'-oxopropyl)-6 β -(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]oktan obecného vzorce I, kde W a Y znamenají acetylové skupiny a A, B, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají význam uvedený v příkladu 1.

Za mírného zahřívání se ve 2 g (20 mmol) acetylacetonu rozpustí 270 mg (1 mmol) $3\alpha,\beta$ -hydroxy-6 β -(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]oktanu. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 0,11 ml (1,1 mmol) piperidinu. Reakční směs se pak míchá 10 hodin při teplotě místnosti, načež se chromatografuje na 40 g silikagelu za použití ethylacetátu jako eluční kapaliny. Frakce obsahující reakční produkt se spojí a rozpouštědlo se oddestiluje.

Získá se 282 mg (výtěžek 80 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,7$ (směs ethylacetátu s methanolem 10 : 1).

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

δ 5,5 až 5,6 (m, 2H, -CH=CH-),
4 až 1,6 ppm (4H, CH-O),
2,2 až 2,3 ppm (6H, ss, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$).

Příklad 6

$3\alpha,\beta$ -nitromethyl-6 β -(3S-hydroxy-okt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]oktan

Ve 20 ml nitromethanu se rozpustí 2,0 g (7,4 mmol) $3\alpha,\beta$ -hydroxy-6 β -(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]oktanu, ke vzniklému roztoku se přidá 0,5 ml (5,1 mmol) piperidinu a reakční směs se pak míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Poté se reakční směs zředí 100 ml ethylacetátu a organický roztok se promyje dvakrát vždy 30 ml roztoku hydrogensíranu sodného, pak se 20 ml vody a posléze 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, načež se vysuší síranem sodným, zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Surový zbytek se chromatografuje na 80 g silika-

gelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získají se 2,0 g (výtěžek 86,3 %) konečného produktu v podobě bleděžluté olejovité kapaliny.

$R_f = 0,48$ (směs ethylacetátu s acetonem 10 : 1).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

1560 cm^{-1} (NO_2).

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

5,4 až 5,5 (m, 2H, -CH=CH-),
4,5 ppm (m, 2H CH_2NO_2).

Příklad 7

$3\alpha,\beta$ -nitromethyl-6 β -(3R-acetoxyokt-1E-enyl)-7 α -acetoxy-2-oxabicyclo[3.3.0]oktan obecného vzorce I, kde W znamená nitro skupinu, Y znamená vodík, R^2 znamená vodík ve sterické poloze α , R^3 znamená acetylovou skupinu a A, B, R^4 , R^5 a R^6 mají význam uvedený v příkladu 1.

V 1,7 ml nitromethanu se rozpustí 168 mg (0,47 mmol) $3\alpha,\beta$ -hydroxy-6 β -(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxybicyclo[3.3.0]oktanu a ke vzniklému roztoku se přidá 50 mikrolitrů (0,5 mmol) piperidinu. Reakční směs se pak míchá 10 hodin při teplotě místnosti, načež se zředí 20 ml ethylacetátu. Organická vrstva se promyje postupně 5 ml roztoku hydrogen síranu sodného, 5 ml vody a 5 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, načež se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Surový zbytek se chromatografuje na 15 g silikagelu za použití směsi hexanu s ethylacetátem 2 : 1.

Získá se 160 mg (výtěžek 90 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,27$ (směs hexanu s ethylacetátem 2 : 1).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

1560 (NO_2), 1740 cm^{-1} (C=O).

Příklad 8

Methylester 5-nitroprostacyklinu-1 obecného vzorce I, kde W znamená nitro skupinu,

Y znamená skupinu vzorce $\text{Z}=\text{C}-\text{X}-\text{Q}$, Z znamená 2 atomy vodíku, X znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, Q znamená methoxykarbonylovou skupinu a zbývající substituenty mají význam uvedený v příkladu 1.

270 mg (1 mmol) $3\alpha,\beta$ -hydroxy-6 β -(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]oktanu se rozpustí ve 2,7 ml (17 mmol) methylesteru kyseliny 5-nitrovalerové (sloučenina obecného vzoru III, kde W

znamená nitroskupinu, Y znamená skupinu

Z=C-X-Q, Z znamená 2 atomy vodíku, X znamená skupinu -CH₂CH₂ a Q znamená methoxykarbonylovou skupinu) a ke vzniklému roztoku se přidá 0,2 ml (2 mmol) piperidinu. Pak se reakční směs míchá 72 hodiny při teplotě 60 °C, načež se zředí 40 ml ethylacetátu a promyje postupně 2 × 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogensíranu sodného, 10 ml vody a 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Surový produkt, získaný odpařením, se chromatografuje na 40 g silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Získá se 358 mg (výtěžek 86,2 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,41$ (směs ethylacetátu s acetonem 10 : 1).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

1560 (NO₂), 1740 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR spektrum (CDCl₃):

δ 5,5 až 5,6 (m, 2H, -CH=CH-),
3,67 (s, 3H, COOCH₃),
3,6 až 4,6 (4H, CH-O, 1H, CH-NO₂).

Příklad 9

Methylester 5-fenylsulfenyl-4-oxoprostacyklinu-1 obecného vzorce I, kde W znamená skupinu C₆H₅-S- a zbývající substituenty mají význam uvedený v příkladu 1.

Směs 920 mg (3,4 mmol) 3α,β-hydroxy-6β-(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7α-hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktanu, 1,64 g (6,88 mmol) methylesteru kyseliny 5-fenylsulfenyl-4-oxovalerové, 5 ml benzenu a 7 ml 0,5 M roztoku piperidiniumacetátu v benzenu se zahřívá k varu 60 hodin pod odlučovačem vody. Po skončení reakce následuje chromatografické zpracování na tenké vrstvě a k získané směsi se přidá 100 ml ethylacetátu. Pak se reakční směs promyje dvakrát 10 ml vody, pak 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, načež se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Vzniklý surový produkt se chromatografuje na 30 g silikagelu za přetlaku 0,15 MPa za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 1,4 g (výtěžek 84 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,46$ (za použití směsi ethylacetátu s acetonem 1 : 1 jako elučního činidla).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

1750, 1710 cm⁻¹ (C=O).

¹H NMR spektrum (CDCl₃):

δ 7,4 až 7,6 (3H, m, arom.),
7,0 až 7,2 (2H, m, arom.),
5,6 až 5,7 (2H, m, -CH=CH-),
3,4 až 4,6 (7H, 2H nahraditelné D₂O),
3,45 ppm (3H, s, COOCH₃).

Příklad 10

Methylester 5-p-tolylsulfenyl-4-oxoprostacyklinu-1 obecného vzorce I, kde W znamená p-tolylsulfonylovou skupinu a zbývající substituenty mají význam uvedený v příkladu 1.

K suspenzi 500 mg (1,85 mmol) 3α,β-hydroxy-6α-(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7α-hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktanu ve 20 ml benzenu se přidá nejprve 1,31 g (4,88 mol) methylesteru kyseliny 5-p-tolylsulfenyl-4-oxovalerové, pak 1,5 ml 0,5 M benzenového roztoku piperidiniumacetátu, načež se reakční směs zahřívá k varu 36 hodin pod odlučovačem vody. Pak se zředí přidáním 50 mililitrů ethylacetátu, promyje postupně dvakrát 10 ml vody a 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný surový produkt se chromatografuje na 25 g silikagelu za přetlaku 0,15 MPa, přičemž jako eluční činidlo se použije ethylacetátu.

Získá se 886 mg (výtěžek 89,3 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,48$ (ve směsi ethylacetátu s acetonem 1 : 1).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

1720, 1750 cm⁻¹ (C=O).

¹H NMR spektrum (CDCl₃):

7,1 až 7,4 (4H, arom.), 3,5 až 4,5 (5H, m),
3,67 (3H, s, COOCH₃), 2,47 ppm (3H, s).

Příklad 11

Methylester 5-fenylsulfenyl-16,16-dimethyl-4-oxoprostacyklinu-1 obecného vzorce I, kde W znamená skupinu C₆H₅-S-, každý ze symbolů R⁴ a R⁵ znamená methylovou skupinu a zbývající symboly mají význam uvedený v příkladu 1.

K roztoku 1,2 g (4 mmol) 3α,β-hydroxy-6β-(3S-hydroxy-4,4-dimethylokt-1E-enyl)-7α-hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktanu ve 20 ml toluenu se přidá 2,86 g (12 mmol) methylesteru kyseliny 5-fenylsulfenyl-4-oxovalerové a 10 ml 0,5 M benzenového roztoku piperidiniumacetátu, načež se reakční směs zahřívá k varu 20 hodin pod odlučovačem vody. Pak se reakční směs zředí 100 ml

ethylacetátu, roztok se promyje nejprve dvakrát 10 ml vody, pak 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jakožto elučního činidla.

Získá se 1,66 g (výtěžek 80 %) konečného produktu v podobě bledě žluté olejovité kapaliny.

$R_f = 0,52$ (v ethylacetátu).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

1745, 1710 cm^{-1} (C=O).

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

δ 7,4 až 7,6 (3H, m), 7,0 až 7,2 (2H, m),
5,5 až 5,6 (2H, m), 3,57 ppm (3H, s).

Příklad 12

Methylester 5-p-tolylsulfonyl-4-oxoprostacyklin-1-11,15-diacetátu obecného vzorce I, kde W znamená skupinu p-tolylsulfonylovou, R^3 znamená acetylovou skupinu, Q znamená methoxykarbonylovou skupinu a zbývající substituenty mají význam uvedený v příkladu 1.

K roztoku 1 g (1,86 mmol) methylesteru 5-p-tolylsulfonyl-4-oxo-prostacyklinu-1 (sloučenina z příkladu 10) ve 30 ml benzenu se přidají 3 ml pyridinu a 0,53 ml (5,6 mmol) anhydridu kyseliny octové. Reakce se nechá probíhat 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se k reakční směsi přidá 20 ml vody, reakční směs se míchá 10 minut, načež se přidá 150 ml etheru a vzniklá organická fáze se promyje postupně 5 ml 5 N kyseliny chlorovodíkové, 20 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové, 20 ml vody, 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát 20 ml vody a konečně 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Zbytek se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Chromatografickým zpracováním produktu na krátké koloně za použití směsi ethylacetátu s hexanem s hexanem 1 : 1 jakožto elučního činidla se získá 1,02 g (výtěžek 88 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,31$ (ve směsi hexanu s ethylacetátem 1 : 1).

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

5,52 (2H, m), 5,15 (1H, m),
4,0 až 4,9 (4H, m), 3,65 (3H, s),
1,9 až 2,05 ppm (3H, s, 3H, s).

Příklad 13

Methylester kyseliny 5-fenylsulfenyl-4-oxovalerové

Ke 100 ml 1 M methanolickeho roztoku thiofenolátu sodného se přidá během 40 minut 22 g (0,1 mol) methylesteru kyseliny 5-brom-4-oxovalerové, načež se reakční směs míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Methanol se pak oddestiluje za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá 200 ml ethylacetátu a směs se promyje postupně 30 ml vody, 30 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného. 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a pak se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se chromatografuje na koloně, přičemž se jakožto elučního činidla použije směs hexanu s ethylacetátem 4 : 1.

Získá se 21,3 g (výtěžek 85 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny o teplotě varu v rozmezí 128 až 130 °C / 26,62 Pa.

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

7,2 (5H, m), 3,68 (2H, s),
3,56 (3H, s), 2,3 až 3,1 ppm (4H, m).

Příklad 14

Dvojsodná sůl 5-nitroprostacyklinu-2 obecného vzorce I, kde Y znamená skupinu

$Z = \text{C-X-Q}$, Z znamená 2 atomy vodíku, X znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, Q znamená skupinu $-\text{COONa}$ a zbývající substituenty mají význam uvedený v příkladu 1.

V 1 ml methanolu se rozpustí 116,15 mg (0,28 mol) methylesteru 5-nitroprostacyklinu-1 (sloučenina z příkladu 8) a ke vzniklému roztoku se přidá 0,45 ml (1,12 mmol) 2,5 N methoxidu sodného. Reakční směs se pak míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, načež se přidá 10 μl (0,56 mmol) vody a směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se k reakční směsi přidá po malých částech 10 ml acetonitrilu. Vyloučené žluté krystaly se odfiltrují a vysuší při teplotě místnosti.

Tím se získá 120 mg konečného produktu v podobě žlutohnědých krystalů o teplotě tání nad 200 °C (za rozkladu).

IR spektrum (KCl):

3450 cm^{-1} (OH); 1580, 1430 cm^{-1} (COO);
965 cm^{-1} ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

^1H NMR spektrum (D_2O):

5,6 ppm (2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$),

3,5 až 5 ppm (4H, -O-CH-),
0,9 ppm (3H, -CH₃),
1 až 3 ppm (20H-).

Příklad 15

Methylester 13,14-didehydro-5-nitroprostacyklinu-1 obecného vzorce I, kde A znamená ethinylenovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v příkladu 1.

V 5 ml benzenu se rozpustí 268 mg (1 mmol) 3 α , β -hydroxy-6 β -(3S-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktanu a ke vzniklému roztoku se přidá 85 mg (1 mmol) piperidinu, 10 mg (0,17 mmol) kyseliny octové a 1,61 g (10 mmol) methylesteru kyseliny 5-nitrovalerové. Reakční směs se míchá 48 hodin při teplotě 60 °C, načež se zpracuje postupem, popsaným v příkladu 8. Získaný surový produkt se chromatografuje na 40 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu s hexanem 2 : 1 jakožto elučního činidla.

Získá se 309 mg (výtěžek 75 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

IR spektrum (v tenké vrstvě):

1735 (C=O), 1560 cm⁻¹ (NO₂).

¹H NMR spektrum (CDCl₃):

4 až 4,6 (m, 5H), -CH-O-, CH-NO₂),
3,68 (s, 3H, COOCH₃).

Příklad 16

Benzylester 15-epi-5-nitroprostacyklinu-1 obecného vzorce I, kde Q znamená benzyloxykarbonylovou skupinu, R² znamená vodík v sterické poloze α a ostatní substituenty mají význam uvedený v příkladu 8.

Ve 40 ml benzenu se rozpustí 2,7 g 3 α , β -hydroxy-6 β -(3R-hydroxyokt-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktanu a ke vzniklému roztoku se přidá 850 mg (10 mmol) piperidinu, 120 mg (2 mmol) kyseliny octové a 11,2 g (50 mmol) benzylesteru kyseliny 5-nitrovalerové. Další zpracování reakční směsi je obdobné zpracování popsaném v příkladu 8.

Surový produkt se chromatografuje na 300 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu s hexanem 4 : 1 jakožto elučního činidla.

Získá se 3,47 g (výtěžek 72 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

R_f = 0,28 (v ethylacetátu).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

1745 (C=O), 1560 cm⁻¹ (NO₂).

¹H NMR spektrum (CDCl₃):

7,4 (s, 5H, arom.), 5,56 (m, 2H, -CH=CH-),
5,15 (s, 2H, CO₂CH₂), 3,7 až 4,6 (m, 5H).

Příklad 17

Methylester 16-fenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-5-nitroprostacyklinu-1 obecného vzorce I, kde B znamená kyslík R⁶ znamená fenyl a ostatní substituenty mají význam uvedený v příkladu 9.

V 10 ml benzenu se rozpustí 610 g (2 mmol) 3 α , β -hydroxy-6 β -(1S-hydroxy-4-fenoxy)but-1E-enyl-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktanu a ke vzniklému roztoku se přidá 170 mg (2 mmol) piperidinu, 20 mg (0,34 mmol) kyseliny octové a 3,2 g (20 mmol) methylesteru kyseliny 5-nitrovalerové. Reakční směs se míchá při teplotě 60 °C 48 hodin, načež se zpracuje postupem popsaným v příkladu 8. Surový produkt se chromatografuje na 70 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu s hexanem 4 : 1 jakožto elučního činidla.

Získá se 718 mg (výtěžek 80 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

R_f = 0,47 (ve směsi ethylacetátu s acetonem 10 : 1).

¹H NMR spektrum (CDCl₃):

7,4 až 7,1 (m, 5H, arom.),
5,5 až 5,6 (m, 2H, -CH=CH-),
3,7 až 4,8 (m, 7H), 3,68 (s, 3H, COOCH₃).

Příklad 18

2-Dekarboxy-2-hydroxymethyl-20-ethyl-5-nitroprostacyklin-1 obecného vzorce I, kde Q znamená hydroxymethyllovou skupinu, R⁶ znamená pentylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v příkladu 9.

V 5 ml benzenu se rozpustí 300 mg (1 mmol) 3 α , β -hydroxy-6 β -(3S-hydroxydec-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktanu a ke vzniklému roztoku se přidá 85 mg (1 mmol) piperidinu, 10 mg (0,17 mmol) kyseliny octové a 1,33 g (10 mmol) 5-nitropentanolu. Reakční směs se míchá při teplotě 60 °C 48 hodin, načež se zpracuje postupem podle příkladu 8. Surový produkt se chromatografuje za použití směsi ethylacetátu s acetonem 10 : 1 jakožto elučního činidla.

Získá se 318 mg (výtěžek 82 %) konečného produktu v podobě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,45$ (ve směsi ethylacetátu s acetonem 3 : 1).

IR spektrum (v tenké vrstvě):

3450 (OH), 1560 cm^{-1} (NO_2),

^1H NMR spektrum (CDCl_3):

5,5 až 5,6 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$),
3,7 až 4,8 (m, 7H), 0,91 (t, 3H, CH_3).

Příklad 19

Sodná sůl 5-nitroprostacyklinu-1.

Ve směsi 7,1 ml (7,1 mmol) 1 N roztoku hydroxidu sodného se 7 ml methanolu se rozpustí 978 mg (2,37 mmol) methylesteru 5-nitroprostacyklinu-1 a reakční směs se pak míchá 24 hodiny při teplotě místnosti. Poté se methanol odpaří za sníženého tlaku a ke zbylému vodnému roztoku se přidá 20 mililitrů acetonitrilu. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje etherem a vysuší chlořidem vápenatým za sníženého tlaku.

Získá se 1,05 g (výtěžek 100 %) konečného produktu v podobě bílých krystalů.

$R_f = 0,26$ (Ve směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové 20 : 10 : 1).

IR spektrum (KBr):

3450, 1500, 1440, 1330, 1170, 1050, 890, 830 cm^{-1} .

^1H NMR spektrum $\text{DMSO}-d_6$:

5,5 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$),
3,9 až 4,8 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}$).

Příklad 20

Sodná sůl 13,14-didehydro-5-nitroprostacyklinu-1

V 0,7 ml methanolu se rozpustí 88 mg (0,214 mmol) methylesteru 13,14-didehydro-5-nitroprostacyklinu-1 a ke vzniklému roztoku se přidá 0,64 ml (0,64 mmol) 1 N roztoku hydroxidu sodného. Další zpracování reakční směsi se provádí postupem popsaným v příkladu 19.

Získá se 95 mg (výtěžek 100 %) konečného produktu v podobě bílých krystalů.

$R_f = 0,38$ (ve směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové 20 : 10 : 1).

IR spektrum (KBr):

3450, 2250, 1435, 1320, 1145, 900 cm^{-1} .

^1H NMR spektrum $\text{DMSO}-d_6$:

3,7 až 4,8 (m, 4H), 0,93 (t, 3H, $-\text{CH}_3$).

Postupem, popsaným ve výše uvedených příkladech, při němž se použije příslušných sloučenin obecných vzorců II nebo III jako sloučeniny obecného vzorce I:

methylester 5-fenylsulfenyl-13,14-didehydro-4-oxoprostacyklinu-1 ($\text{W} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-S-}$),
 $R_f = 0,56$ (směs ethylacetátu s acetonem 1 : 1);

methylester 5-fenylsulfenyl-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-prostacyklinu-1 ($\text{W} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-S-}$),
 $R_f = 0,53$ (směs ethylacetátu s acetonem 1 : 1);

methylester 5-fenylsulfenyl-16-(m-trifluormethylfenoxy)-17,18,19,20-tetranor-4-oxoprostacyklinu-1 ($\text{W} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-S-}$),
 $R_f = 0,4$ (směs ethylacetátu s acetonem 3 : 1);

methylester 5-fenylsulfenyl-16-(m-chlorfenoxy)-17,18,19,22-tetranor-4-oxoprostacyklinu-1 ($\text{W} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-S-}$),
 $R_f = 0,29$ (ethylacetátu);

methylester 5-fenylsulfenyl-13,14-didehydro-20-ethyl-4-oxoprostacyklinu-1 ($\text{W} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-S-}$),
 $R_f = 0,58$ (směs ethylacetátu s acetonem 1 : 1);

methylester 2,5-bis(fenylsulfenyl)-4-oxoprostacyklinu-1 [$\text{W} = 0,4$ (směs ethylacetátu s acetonem 1 : 1)];

methylester 2,5-bis(fenylsulfenyl)-13,14-didehydro-4-oxoprostacyklinu ($\text{W} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-S-}$ a $\text{X} = -\text{CH}_2\text{CH-S-C}_6\text{H}_5$);
 $R_f = 0,49$ (směs ethylacetátu s acetonem 1 : 1);

a jejich soli a kyseliny získané hydrolýzou;

methylester 16-(m-chlorfenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5-nitroprostacyklinu-1,
 $R_f = 0,5$ (ethylacetát);

methylester 16-(m-trifluormethylfenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5-nitroprostacyklinu-1,
 $R_f = 0,54$ (směs acetonu s hexanem 1 : 1);

methylester 2-fenylsulfenyl-5-nitroprostacyklinu-1 ($\text{X} = -\text{CH}_2\text{-CH-S-C}_6\text{H}_5$),
 $R_f = 0,48$ (směs ethylacetátu s acetonem 10 : 1);

methylester 2-fenylsulfenyl-13,14-didehydro-5-nitroprostacyklinu-1 ($\text{X} = -\text{CH}_2\text{-CH-S-C}_6\text{H}_5$),
 $R_f = 0,55$ (směs ethylacetátu s acetonem 10 : 1);

methylester 2-fenylsulfenyl-13,14-didehydro-20-ethyl-5-nitroprosta-

cyklinu-1 ($X = -CH_2CH-S-C_6H_5$),
 $R_f = 0,41$ (ethylacetát);

methylester 2-fenylsulfenyl-16-fenoxy-
 -17,18,19,20-tetranor-5-nitroprostacyklinu-1
 ($X = -CH_2CH-S-C_6H_5$),
 $R_f = 0,40$ (ethylacetát);

methylester 2-fenylsulfenyl-16-(m-chlor-
 fenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5-nitroprosta-
 cyklinu-1 ($X = -CH_2CH-S-C_6H_5$),
 $R_f = 0,39$ (směs ethylacetátu s acetonem
 4 : 1);

methylester 2-fenylsulfenyl-16-(m-
 trifluormethylfenoxy)-17,18,19,20-tetranor-5-
 -nitroprostacyklinu-1 ($X = -CH_2CH-S-C_6H_5$),
 $R_f = 0,38$ (ethylacetát);

methylester 5-nitro- Δ^2 -prostacyklinu-1
 ($X = -CH=CH-$),
 $R_f = 0,33$ (ethylacetát);

methylester 5-nitro-13,14-didehydro-
 - Δ^2 -prostacyklinu-1 ($X = -CH=CH-$),
 $R_f = 0,39$ (ethylacetátu);

methylester 5-nitro-13,14-didehydro-
 -20-ethyl- Δ^2 -prostacyklinu-1 ($X = -CH=CH-$),
 $R_f = 0,42$ (ethylacetát);

methylester 5-nitro-15-epi- Δ^2 -
 -prostacyklinu-1 ($X = -CH=CH-$),
 $R_f = 0,40$ (směs ethylacetátu s acetonem
 3 : 1);

methylester 16-(m-chlorfenoxy)-
 -17,18,19,20-5-nitro- Δ^2 -prostacyklinu-1
 ($X = -CH=CH-$),
 $R_f = 0,33$ (směs ethylacetátu s acetonem
 4 : 1);

methylester 16-(m-trifluormethylfenoxy)-
 -17,18,19,20-tetranor-5-nitro- Δ^2 -prostacykli-
 nu-1 ($X = -CH=CH-$),
 $R_f = 0,36$ (ethylacetát).

Hodnoty R_f se stanoví na silikagelu firmy
 Merc 60 F254.

Popsaným postupem lze získat rovněž
 tyto sloučeniny:

methylester 5-methylthio-4-oxo-
 -prostacyklinu-1,
 $R_f = 0,38$ (směs ethylacetátu s acetonem
 3 : 1);

methylester 5-methylsulfonyl-4-oxo-
 -prostacyklinu-1,
 $R_f = 0,55$ (směs ethylacetátu s acetonem
 1 : 1);

fenylester 5-nitroprostacyklinu-1,
 $R_f = 0,28$ a $0,32$ (ethylacetát);

$3\alpha,\beta$ -dikyanomethyl-6 β -(3-hydroxy-okt-

-1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxybicyklo-
 [3.3.0]oktan,
 $R_f = 0,52$ (ethylacetát);

methylester 13,14-dihydro-
 -5-nitroprostacyklinu-1,
 $R_f = 0,29$ a $0,33$ (ethylacetát);

methylester 15-methyl-5-
 -nitroprostacyklinu-1,
 $R_f = 0,46$ a $0,50$ (směs ethylacetátu
 s acetonem 3 : 1);

methylester 5-nitro-11,15-bis(terc.butyl-
 -dimethylsilyl)-etherprostacyklinu-1,
 $R_f = 0,11$ a $0,16$ (směs n-hexanu s ethyl-
 acetátem 10 : 1);

$3\alpha,\beta$ -(1-nitroethyl)-6 β -(3S-hydroxy-okt-
 -1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxybicyklo[3.3.0]-
 -oktan,
 $R_f = 0,38$ (ethylacetát);

$3\alpha,\beta$ -(1-nitropropyl)-6 β -(3-hydroxy-okt-
 -1E-enyl)-7 α -hydroxy-2-oxybicyklo[3.3.0]-
 -oktan,
 $R_f = 0,40$ (ethylacetát);

amid 5-methylthio-4-oxoprostacyklinu-1,
 $R_f = 0,18$ (směs ethylacetátu s acetonem
 1 : 1);

methyramid 5-fenylthio-4-oxo-
 -prostacyklinu-1,
 $R_f = 0,34$ (směs ethylacetátu s acetonem
 1 : 1);

diethylamid 5-fenylthio-4-oxo-
 -prostacyklinu-1,
 $R_f = 0,52$ (směs ethylacetátu s acetonem
 1 : 1);

cyklopentylester 5-fenylthio-4-oxo-
 -prostacyklinu-1,
 $R_f = 0,38$ (směs ethylacetátu s n-hexanem
 4 : 1);

cyklooktylester 5-fenylthio-4-oxo-
 -prostacyklinu-1,
 $R_f = 0,52$ (směs ethylacetátu s acetonem
 2 : 1);

benzylester 2-fenylthio-4-oxo-
 -prostacyklinu-1,
 $R_f = 0,45$ (ethylacetát);

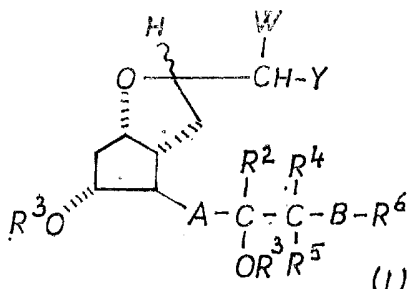
fenylester 20-methyl-5-fenylthio-4-oxo-
 -prostacyklinu-1,
 $R_f = 0,39$ (směs ethylacetátu s hexanem
 6 : 1);

benzylester 3,3-dimethyl-5-fenylthio-
 -4-oxo-prostacyklinu-1,
 $R_f = 0,46$ (směs ethylacetátu s acetonem
 2 : 1);

butylester 5-nitroprostacyklinu-1,
 $R_f = 0,34$ a $0,38$ (ethylacetát).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 4-oxo-prosta-cyklinu-1 substituovaných v poloze 5, obecného vzorce I

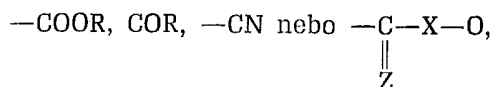


kde

W znamená skupinu vzorce -COOR, -CN nebo -NO₂, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylthioskupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku,

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Y znamená skupinu vzorce

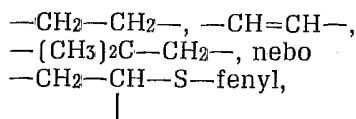


kde

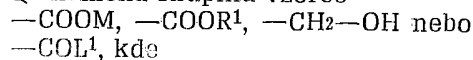
R má výše uvedený význam, nebo v případě, že W znamená nitroskupinu, může Y též znamenat vodík,

Z znamená kyslík, nebo v případě, že W znamená nitroskupinu, znamená Z dva atomy vodíku,

X znamená skupinu vzorce

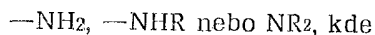


Q znamená skupinu vzorce



R¹ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, fenyllovou skupinu nebo benzylovou skupinu, a

L¹ znamená skupinu vzorce



R má výše uvedený význam,

M znamená farmaceutický vhodný kation, A znamená skupinu trans-CH=CH-, -C≡C- nebo -CH₂-CH₂-,

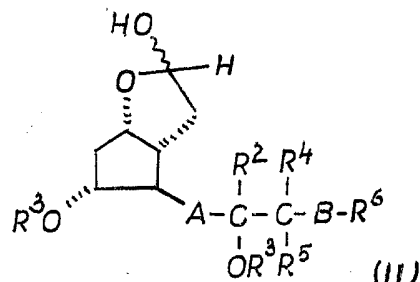
R² znamená vodík ve sterické poloze α nebo β, nebo methylovou či ethylovou skupinu,

každý ze symbolů R⁴ a R⁵ znamená nezávisle na druhém symbolu vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁵ znamená vodík nebo, jakožto ochrannou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trialkylsilylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí,

B znamená methylenovou skupinu nebo kyslík,

když B znamená methylenovou skupinu, znamená R⁶ alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, nebo když B znamená kyslík, znamená R⁶ fenyllovou skupinu, popřípadě substituovanou halogenem nebo trihalogenovým zbytkem, jakož i jejich solí s farmakologicky vhodnými kationty a jejich opticky aktivních nebo racemických forem, vyznačující se tím, že se bicyklický hemiacetalový derivát obecného vzorce II



kde

A, B, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ mají výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

W a Y mají výše uvedený význam, která obsahuje aktivní methylenovou skupinu, při teplotě v rozmezí 25 až 200 °C v přítomnosti katalyzátoru, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, načež se popřípadě přeměnění vzniklá sloučenina obecného vzorce I hydrolýzou, zmýdelněním, reakcí k vytvoření esteru nebo soli zavedením ochranné skupiny do molekuly v jinou sloučeninu v rámci obecného vzorce I.