



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257299

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 26 03 86  
(21) PV 9548-86.R  
(32) (31)(33) Právo přednosti od 27 03 85  
(716872) Spojené státy americké

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 C 35/31  
C 07 C 47/267  
C 07 C 59/46  
C 07 69/732

(40) Zveřejněno 17 09 87

(45) Vydáno 15 03 89

(72) Autor vynálezu

KLUGE ARTHUR F., LOS ALTOS, WILLIS ANTHONY L., NEWARK, O'YANG COUNDE,  
MT. VIEW (Sp.st.a.)

(73) Majitel patentu

SYNTEX (U.S.A) INC., PALO ALTO (Sp.st.a.)

## (54) Způsob výroby derivátů bicyklo[4.2.0]oktanů

1

Řešení se týká způsobu výroby nových derivátů bicyklo[4.2.0]oktanů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů, dále je popsáno jejich použití při léčení kardiovaskulárních onemocnění, farmaceutické přípravky obsahující tyto sloučeniny.

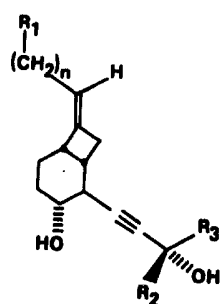
Bicyklo [4.2.0]okt-2-en-7-on se snadno připraví z 1,3-cyklohexadienu /Tetrahedron, 27:615, 1971/. Může být použit jako meziprodukt při syntéze prostaglandinů /Tetrahedron Lett., 3 091, 1973/.

Jsou známy některé analogy prostaglandinů, které obsahují bicyklický uhlíkový skelet. Karbacyklin obsahuje bicyklo[3.3.0]oktanový skelet a je popsán v různých publikacích /J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1 067, 1978, Tetrahedron Lett., 3 743, 1978; Tetrahedron Lett., 433, 1979; Tetrahedron Lett., 2 807, 1979; J. Org. Chem. 44:2 880, 1979/ a patentech /belgický patent č. 874 135; britský patent č. 2 014 143; francouzský patent 2 424 908; DE-OS 2 904 655; japonský patent K 79, 117 450; jihoafrický patent č. 7 900 176/.

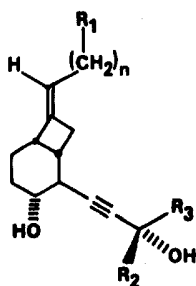
Početné analogy karbaprostacyklinů jsou popsány v následujících publikacích: US patent č. 4 306 076, DE-OS 3 146 278, DE-OS 3 204 443; Prost. Leuko. Med., 9:307, 1982; J. Org. Chem. 48, 5 341, 1983; Tetrahedron Lett. 3 493, 1983; Biochem. Pharmacol. 32:2 405, 1983; Prost. Leuko. Med. 11:391, 1983.

Syntetické prostaglandiny /homo PGE<sub>2</sub> a homo PGF<sub>2α</sub> / mohou být připraveny s hydroxylovými skupinami a nižšími vedlejšími řetězci v trans-postavení v šestičlenném kruhu /Tetrahedron Lett., 3 327, 1 971/.

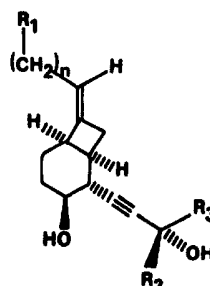
Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin obecných vzorců 1, 2 a 3



/1/



/2/



/3/

kde:

n má hodnotu 2 nebo 3,

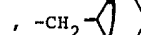
R<sub>1</sub> znamená CH<sub>2</sub>OH,

R<sub>2</sub> znamená vodík nebo metyl a

R<sub>3</sub> znamená přímý nebo rozvětvený alkyl mající 5 až 10 atomů

uhlíku, skupinu  $-\text{CH}_2/\text{a}-\text{CH}$

$/\text{CH}_2/\text{b}$ ,  $-\text{CH}_2$



nebo  $-\text{CH}_2/\text{n}$ -fenyl, kde

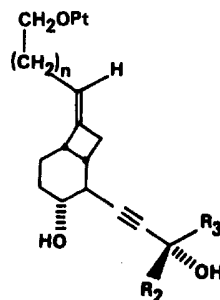
a má hodnotu 0,1 nebo 2,

b znamená 3 až 7,

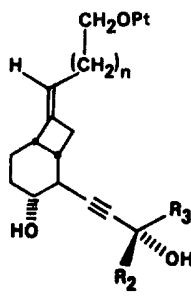
m má hodnotu 0,1 nebo 2 a

R znamená skupinu  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$ , kde X je  $-\text{NHCOCH}_3$  nebo  $-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_5$ .

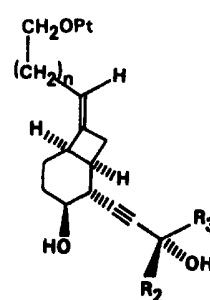
Sloučeniny obecných vzorců 1, 2 a 3 se připraví tak, že se ve sloučeninách obecných vzorců 7, 8 a 9 odstraní chránicí skupina.



/7/



/8/



/9/

Výraz "alkyl" zahrnuje přímé a rozvětvené uhlovodíkové řetězce, obsahující uvedený počet atomů uhlíku. Charakteristické alkylové skupiny zahrnují metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.butyl, neopentyl, isopentyl, hexyl, oktyl, nonyl, isodecyl, 6-metyldecyl.

"Cykloalkyl" znamená nasycený monocyklický uhlovodíkový zbytek obsahující 3 až 8 atomů uhlíku jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl.

"Fenyl" zahrnuje všechny možné isomerní fenylové radikály.

"Případně" nebo "popřípadě" znamená, že popisované okolnosti se mohou a také nemusí vyskytnout a jsou tak použitím tohoto výrazu zahrnuty obě tyto eventuality.

Výraz "léčení", který je zde použit, znamená léčení nemocí savců, zejména lidí a zahrnuje:

i/ prevenci onemocnění u subjektů, které mohou mít k onemocnění dispozici, ale u kterých nebylo ještě diagnostikováno;

ii/ inhibici onemocnění, tj. zastavení jeho vývoje; nebo

iii/ odstranění onemocnění, tj. regresi choroby.

Číselný systém pro bicyklo[4.2.0]oktanový skelet v dále uvedeném schématu je použit při pojmenování meziproduktů a produktů podle vynálezu.



Absolutní stereochemie uhlíků 1, 2, 3, a 6 a 3' vedlejšího řetězce připojeného k uhlíkovému atomu 2 jsou specifikovány podle Cahn-Ingold-Prelogova R-S systému. Je-li sloučenina čistým enantiomerem, je stereochemie každého chirálního uhlíku specifikována buď R nebo S. Je-li sloučenina racemickou směsí, je stereochemie každého chirálního uhlíku specifikována buď R<sup>\*</sup> nebo S<sup>\*</sup>, s odkazem na jednotlivý enantiomer v racemátu. Tímto způsobem označování je relativní stereochemie jednoznačná a racemická modifikace je označována hvězdičkou "x". Stereochemie olefinů je označována podle IUPAC-Z systému. Klasická nomenklatura je použita pro pojmenování sloučenin majících trojnou vazbu jako alkynyl; dvě vyzby vycházející ze stejného atomu představují -vliden. Příklady názvů jsou uvedeny dále ve výhodném provedení.

Výhodná podtřída sloučenin podle vynálezu zahrnuje sloučeniny obecných vzorců 1, 2 a 3, kde n má hodnotu 2. Jiná výhodná podtřída zahrnuje sloučeniny podle vynálezu, kde R<sub>5</sub> znamená lineární nebo rozvětvený alkyl mající 5 až 10, výhodně 5 nebo 7,

zvláště výhodně 5 uhlíkových atomů,  $-\text{CH}_2/\text{a}-\text{CH}$    $/\text{CH}_2/\text{b}'$

$-\text{CH}_2$   , nebo  $-\text{CH}_2$   , výhodně  $-\text{CH}_2/\text{a}-\text{CH}$    $/\text{CH}_2/\text{b}'$ ,

$-\text{CH}_2$   , nebo  $-\text{CH}_2$   a zvláště výhodně  $-\text{CH}_2/-\text{CH}$    $/\text{CH}_2/\text{b}'$ .

Způsoby přípravy výchozích sloučenin a meziproduktů pro přípravu sloučenin obecných vzorců 1, 2 a 3 jsou popsány v čs. patentu č. 257 285,

Chránicí skupina Pt může být z výchozích sloučenin obecných vzorců 7, 8 nebo 9 odstraněna způsobem popsaným v J. Amer. Chem. Soc., 94, 6 190 /1972/ zpracováním se zředěnou vodnou kyselinou jako je minerální kyselina, výhodně kyselina sírová v acetonitrilu, nebo s fluoro-vodíkem nebo tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu při teplotě mezi 0 °C až 40 °C po dobu 1 až 24 hodin. E a Z izomery připravené dvěma výše uvedenými postupy mohou být odděleny chromatograficky.

Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčení kardiovaskulárních onemocnění; zejména mají funkci vasodilatátorů a inhibují akumulaci cholesterolu na vaskulárních stěnách a v plasmě. Jsou též účinnými inhibitory agregace destiček a zbavují je pro-koagulantů a pro-aterosklerotických faktorů. Proto jsou tyto sloučeniny vhodné pro léčení a prevenci kardiovaskulárních chorob zahrnujících aterosklerozu, thrombotické a vasopastické onemocnění. Mohou být také použity jako antihypertenziva a činidla snižující hladinu cholesterolu.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují spektrum účinnosti podobné prostacyklinům. Nicméně na rozdíl od prostacyklinů, jejichž terapeutická účinnost je snižována jejich extrémní chemickou nestabilitou, si sloučeniny podle vynálezu udržují vysokou biologickou účinnost, protože mají výrazně vyšší chemickou stabilitu a kombinace jejich výše uvedených vlastností je předpokladem pro profylaktické a/nebo terapeutické použití zvláště při léčení kardiovaskulárních dysfunkcí a chorob. Mnohé z těchto sloučenin mají selektivní antithrombotické účinky a dosahují tohoto terapeutického účinku bez podstatného ovlivnění krevního tlaku.

Podání účinných sloučenin ve farmaceutických přípravcích popsaných dále může být provedeno některým ze způsobů podání známých pro činidla ovlivňující kardiovaskulární systém. Tyto postupy zahrnují orální, parenterální, topikální a jiné systemické podání. Podle zamýšleného způsobu, přípravky mohou být ve formě pevné, polopevné nebo kapalné dávkové formy, jako jsou například tablety, čípky, pilulky, kapsle, prášky, kapaliny, suspenze a podobně, výhodně v jednotné dávkové formě vhodné pro jednodávkové podání přesné dávky. Přípravky mohou obsahovat běžné farmaceutické nosiče nebo excipienty a účinnou sloučeninu vzorce 1,2 nebo 3 a/nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a dále mohou obsahovat jiná léčiva, farmaceutická činidla, nosiče, přísady atd.

Předložený vynález také popisuje způsob léčení kardiovaskulárních onemocnění u savců, který zahrnuje podání účinného množství sloučenin vzorců 1,2 nebo 3, nebo farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny jako účinné látky v potřebném množství.

Dále jsou popsány farmaceutické přípravky vhodné pro léčení kardiovaskulárních onemocnění. Tyto přípravky obsahují účinné množství sloučenin vzorců 1,2 a 3 v přijatelném, netoxickém nosiči.

Množství účinné sloučeniny, které je podáváno, bude samozřejmě záviset na ošetřovaném subjektu, stupni onemocnění, způsobu podávání a názoru ošetřujícího lékaře. Nicméně se účinná dávka pohybuje v rozmezí od 0,001 do 15 mg/kg/den, výhodně až 3 mg/kg/den. Pro člověka o průměrné hmotnosti 70 kg činí toto množství 0,07 až 1 000 mg na den, výhodně 0,7 až 210 mg na den.

Nové sloučeniny připravené podle vynálezu mohou být formulovány s vhodnými farmaceutickými vehikuly známými v oboru pro tvorbu účinných kardiovaskulárních přípravků. Obecně je účinné množství účinné látky asi 0,001 % hmot. do asi 10 % hmot. vztaženo na celkovou hmotnost připravovaného přípravku. Zbytek tvoří vhodné přísady v množství od asi 90 % hmot. do asi 99,999 % hmot.

Pro pevné přípravky zahrnují běžné netoxické pevné nosiče například farmaceuticky vhodný manitol, laktozu, škrob, stearat hořečnatý, sodnou sůl sacharinu, talek, celulózu, glukózu, sacharózu, uhličitan hořečnatý a podobně. Účinné sloučeniny uvedené výše mohou být formulovány jako čípky za použití například polyalkylenglykolů, např. polypropylen-glykolu jako nosiče. Kapalné farmaceutické přípravky mohou být například připraveny rozpouštěním, dispergací atd. účinné sloučeniny definované výše a zvolené farmaceutické přísady v nosiči jako je např. voda, salinický roztok, vodná dextroza, glycerol, etanol a podobně, za vzniku roztoku nebo suspenze. Je-li to žádoucí, farmaceutické přípravky mohou také obsahovat malé množství netoxických přídavných látek, jako jsou smáčedla nebo emulgační činidla, činidla upravující pH a podobně, například acetát sodný, sorbisan monolaurát, trietanolaminacetát sodný, trietanolaminocelát atd.

Metody pro přípravu těchto dávkových forem jsou známy, nebo budou zřejmé odborníkům; viz např. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easto, Pennsylvania, 15. vydání, 1975. Kompozice nebo přípravky, které mají být podány, budou v každém případě obsahovat účinnou sloučeninu/y/ v účinném množství pro zmírnění symptomů choroby léčeného subjektu.

Parenterální podání je obecně injekční, buď subkutánně, intramuskulárně nebo intravenózně. Injekční přípravky mohou mít běžné formy, buď jako kapalné roztoky nebo suspenze, pevné formy vhodné pro roztoky nebo suspenze v kapalinách vhodných pro injekce, nebo jako emulze. Vhodné přísady jsou například voda, salinický roztok, dextroza, glycerol, etanol a podobně. Je-li to žádoucí, mohou farmaceutické přípravky, které mají být podávány, obsahovat malé množství netoxických vhodných přísad, jako jsou smáčedla nebo emulgační činidla, činidla upravující pH a podobně, jako je například octan sodný, sorbitan monolaurát, trietanolaminoleát atd.

Novější je parenterální podání, které zahrnuje implantaci pomalu uvolňujícího systému nebo systému s udržovaným uvolňováním tak, že je udržována konstantní hladina dávky. Viz např. US patent č. 3 710 795.

Pro podání čípky zahrnují běžná pojiva a nosiče, např. polyalkylenglykoly nebo triglyceridy. Čípky mohou být připraveny ze směsí obsahujících účinnou látku v rozmezí od 0,5 do 10 %, výhodně 1 až 2 %.

Následující příklady slouží k ilustraci vynálezu a jeho přiblížení. Nejsou v žádném případě míněny jako omezující.

#### P ř í k l a d 1

A. Příprava metyl-/Z/-3'-S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3'-terc.butylldimetylsilyloxy-3'-cyklohexylprop-1'-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo [4.2.0]okt-7-yliden]butyrátu a příbuzných sloučenin.

Směs 0,52 g metyl-/Z/-3'-S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3'-hydroxy-2'-cyklohexylprop-1'-inyl/3'-hydroxybicyklo [4.2.0]okt-7-yliden]butyrátu, 0,55 g terc.butylldimetylsilylchloridu, 0,18 g 4-dimethylaminopyridinu, 2 ml triethylaminu a 10 ml dichlormetanu se míchá při 23 °C 24 hodin. Po zředění 20 ml dichlormetanu se směs promyje 10 ml vody, třikrát 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Po vysušení síranem sodným se získá 0,78 g titulní sloučeniny.

Stejným způsobem, ale za použití jiných vhodných esterů, se získají následující sloučeniny:

metyl-/Z/-3'-S,1S,2S,3R,6S/-5-[2-/3'-terc.butylldimetylsilyloxy-3'-cyklohexylprop-1'-inyl/3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo [4.2.0]okt-7-yliden]pentanoát;

metyl-/Z/-3'S<sup>\*</sup>,1S<sup>\*</sup>,2S<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>,6S<sup>\*</sup>/-4-[2-/3'-terc.butylldimetylsilyloxy-3'-cykloprop-1'-inyl/3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo [4.2.0]okt-7-yliden]butyrát;

metyl-/E/-3'S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3'-terc.butylldimetylsilyloxy-3'-cyklohexylprop-1'-inyl/3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo [4.2.0]okt-7-yliden]butyrát;

metyl-/E/-3'S<sup>\*</sup>,1S<sup>\*</sup>,2S<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>,6S<sup>\*</sup>/4-[2-/3'-terc.butylldimetylsilyloxy-3'-cyklohexylprop-1'-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo [4.2.0]okt-7-yliden]butyrát;

metyl-/Z/-3'S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3'-terc.butylldimetylsilyloxy-3'-cyklopentylprop-1'-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo [4.2.0]okt-7-yliden]butyrát a

metyl/ZP/-3'S<sup>\*</sup>,1S<sup>\*</sup>,2S<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>,6S<sup>\*</sup>/-4-[2-/3'-terc.butylldimetylsilyloxy-2'-cyklopentylprop-1'-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo [4.2.0]okt-7-yliden]butyrát.

B. Příprava /Z/-3'-S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3'-terc.butylldimetylsilyloxy-3'-cyklohexylprop-1'-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo [4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanolu a příbuzných sloučenin.

K míchané směsi 0,1 g lithiualuminiumhydridu v 15 ml dietyletheru se po kapkách přidá roztok 0,78 g metyl-/Z/-/3<sup>°</sup>S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3<sup>°</sup>-terc.butylldimetylsilyloxy-3<sup>°</sup>-cyklohexylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo[4.2.0]okt-7-yliden] butyrátu v 5 ml dietyletheru. Tato směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 2 hodiny. Po ochlazení reakční směsi se postupně po kapkách přidá 0,1 ml vody, 0,1 ml 15% hydroxidu sodného a 0,3 ml vody. Vzniklá sraženina se odfiltruje. Odpařením filtrátu se získá 0,7 g titulní sloučeniny.

Stejným způsobem, ale za použití jiných vhodných výchozích sloučenin, připravených postupem popsaným výše v odstavci A, se připraví následující sloučeniny:

/Z/-/3<sup>°</sup>S,1S,2S,3R,6S/-5-[2-/3<sup>°</sup>-terc.butylldimetylsilyloxy-2<sup>°</sup>-cyklohexylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo[4.2.0]okt-7-yliden]-1-pentanol;

/Z/3S<sup>°</sup>,1S<sup>°</sup>,2S<sup>°</sup>,3R<sup>°</sup>,6S<sup>°</sup>/-4-[2-/3<sup>°</sup>-terc.butylldimetylsilyloxy-3<sup>°</sup>-cyklopropyl-1<sup>°</sup>-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo[4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanol;

/E/-/3<sup>°</sup>S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3<sup>°</sup>-terc.butylldimetylsilyloxy-3<sup>°</sup>-cyklohexylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo 4.2.0 okt-7-yliden]-1-butanol;

/E/-/3<sup>°</sup>S<sup>°</sup>,1S<sup>°</sup>,2S<sup>°</sup>,3R<sup>°</sup>,6R<sup>°</sup>/-4- 2-/3<sup>°</sup>-terc.butylldimetylsilyloxy-3<sup>°</sup>-cyklohexylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo[4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanol;

/Z/-/3<sup>°</sup>S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3<sup>°</sup>-terc.butylldimetylsilyloxy-3<sup>°</sup>-cyklopentylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo[4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanol a

/Z/-/3<sup>°</sup>S<sup>°</sup>,1S<sup>°</sup>,2S<sup>°</sup>,3R<sup>°</sup>,6S<sup>°</sup>/-4-[2-/3<sup>°</sup>-terc.butylldimetylsilyloxy-3<sup>°</sup>-cyklopentylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo[4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanol.

C. Příprava /Z/-/3<sup>°</sup>S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3<sup>°</sup>-hydroxy-3<sup>°</sup>-cyklohexylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-hydroxybicyklo[4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanolu a příbuzných sloučenin.

K roztoku 0,15 g /Z/-/3S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3-terc.butaldimetylsilyloxy-3<sup>°</sup>-cyklohexylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-terc.butylldimetylsilyloxybicyklo[4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanolu ve 3 ml tetrahydrofuranu se přidá 5 ml 1M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu. Po 12 hodinách při 23 °C se roztok zředí 20 ml vody a produkt se extrahuje do dietyletheru. Odpařením rozpouštědla a přečištěním produktu velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití etylacetátu a hexanu 1:1 se získá 0,8 g titulní sloučeniny.

Stejným způsobem, ale za použití jiných sloučenin, jejichž příprava je popsána v odstavci B tohoto příkladu, se připraví následující sloučeniny:

/Z/-/3<sup>°</sup>S,1S,2S,3R,6S/-5-[2-/3<sup>°</sup>-hydroxy-3<sup>°</sup>-cyklohexylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-hydroxybicyklo-4.2.0 okt-7-yliden]-1-pentanol;

/Z/-/3S<sup>°</sup>,1S<sup>°</sup>,2S<sup>°</sup>,3R<sup>°</sup>,6S<sup>°</sup>/-4-[2-/3<sup>°</sup>-hydroxy-3<sup>°</sup>-cykloprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-hydroxybicyklo-[4.2.0]-okt-7-yliden]-1-butanol;

/E/-/3S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3<sup>°</sup>-hydroxy-3<sup>°</sup>-cyklohexylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-hydroxybicyklo-[4.2.0]-okt-7-yliden]-1-butanol;

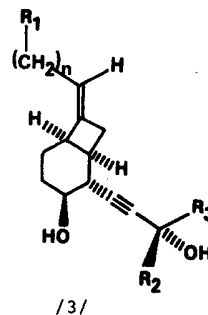
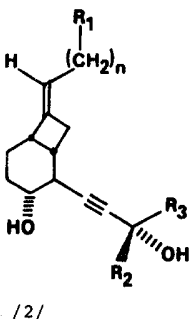
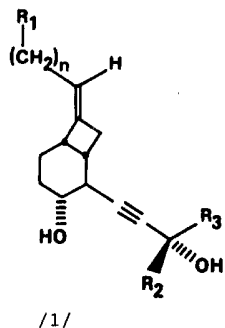
/E/-/3<sup>°</sup>S<sup>°</sup>,1S<sup>°</sup>,2S<sup>°</sup>,3R<sup>°</sup>,6S<sup>°</sup>/-4-[2-/3<sup>°</sup>-hydroxy-3<sup>°</sup>-cyklohexylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-hydroxybicyklo[4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanol;

/Z/-/3S,1S,2S,3R,6S/-4-[2-/3<sup>°</sup>-hydroxy-3<sup>°</sup>-cyklopentylprop-1<sup>°</sup>-inyl/-3-hydroxybicyklo-[4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanol a

/Z/-/3<sup>s\*</sup>,1S<sup>s\*</sup>,2S<sup>s\*</sup>,3R<sup>s\*</sup>,6S<sup>s\*</sup>/-4-[2-/3<sup>-</sup>-hydroxy-3<sup>-</sup>-cyklopentylprop-1<sup>-</sup>-inyl/3-hydroxy-bicyklo[4.2.0]okt-7-yliden]-1-butanol.

# PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů bicyklo[4.2.0]oktanu obecných vzorců 1,2 nebo 3



kde

n má hodnotu 2 nebo 3,

R<sub>1</sub> znamená skupinu CH<sub>2</sub>OH,

R<sub>2</sub> je vodík nebo metyl a

R<sub>3</sub> je přímý nebo rozvětvený alkyl mající 5 až 10 atomů uhlíku,

skupina obecného vzorce  $-\text{CH}_2/\text{a}-\text{CH}$    $-\text{CH}_2/\text{b}$ ,  $-\text{CH}_2$   ,  $-\text{CH}_2$  

nebo  $-\text{CH}_2/\text{m}$ -fenyl, kde

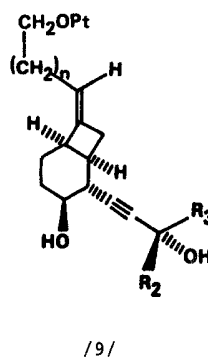
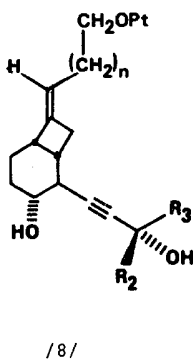
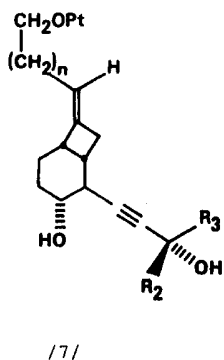
a má hodnotu 0,1 nebo 2,

b je 3 až 7,

m má hodnotu 0,1 nebo 2 a

R znamená skupinu obecného vzorce  X, kde

X znamená skupinu  $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$  nebo  $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ , vyznačující se tím, že se odstraní chránicí skupina ve sloučenině obecného vzorce 7,8 nebo 9.



za vzniku sloučenin obecných vzorců 1,2 nebo 3.