



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

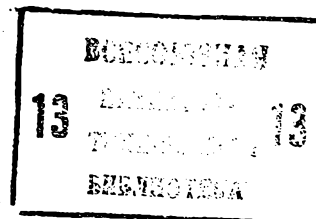
(19) **SU** (11) **1145925** **A**

4(51) C 07 C 177/00 // A 61 K 31/557

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



(21) 3320103/23-04

(22) 12.08.81

(31) 8026240

(32) 12.08.80

(33) Великобритания

(46) 15.03.85. Бюл. № 10

(72) Стефан Жеро, Жанин Клеофакс,
Жан-Клод Баррьер и Андре Сиер (Фран-
ция)

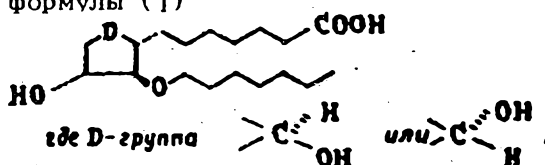
(71) Санофи (Франция)

(53) 547.514.71.07(088.8)

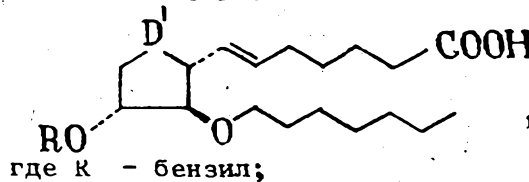
(56) I. G.C. he Breton et al "13-aza-
prostanoidic acid". A specific antago-
nist of the herman blood platelet
Chromboxane/endoperoxide receptor
"Proc. Nat. Acad Sci USA, 76, № 8,
p. 4097-4101 (1979).

2. Вейганд-Хильгетаг. Методы экс-
перимента в органической химии. М.,
"Химия", 1968, с. 31-34.

(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗ-
ВОДНЫХ ПРОСТАНОИНОВОЙ КИСЛОТЫ общей
формулы (I)



отличающийся тем, что
соединения формулы (II)

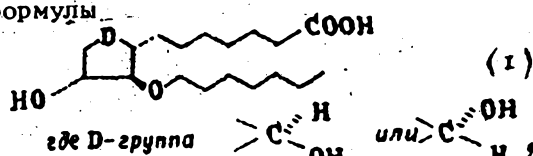


подвергают гидрогенолизу на палладии
на угле в среде органического раство-
рителя при комнатной температуре.

2. Способ по п. 1, отличаю-
щийся тем, что в качестве орга-
нического растворителя используют
смесь уксусной кислоты и этанола.

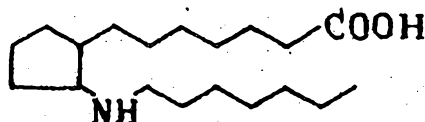
(19) **SU** (11) **1145925** **A**

Изобретение относится к способу получения новых производных простанаиновой кислоты, именно производных 13-оксапростанаиновой кислоты общей формулы



обладающих ценными фармакологическими свойствами.

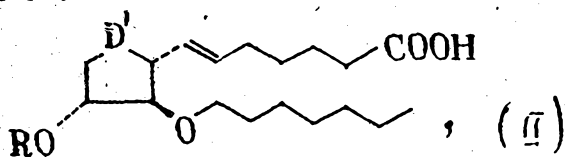
Известен структурный аналог получаемых соединений - 13-азапростанаиновая кислота формулы



тормозящий действие тромбоцитного слипания [1].

Цель изобретения - получение новых производных простанаиновой кислоты, превосходящих по своим фармакологическим свойствам известные структурные аналоги.

Цель достигается согласно способу, основанному на известном методе гидрогенолиза на катализаторе, таком как палладий, на угле в среде органического растворителя, таких как спирты, эфиры уксусной кислоты, простые эфиры, в присутствии кислот, например ледяной уксусной [2], соединения формулы



где R - бензил

D' - радикал $\begin{matrix} & \text{H} \\ & \diagup \\ \text{C} & \\ & \diagdown \\ & \text{OH} \end{matrix}$ или $\begin{matrix} & \text{OH} \\ & \diagup \\ \text{C} & \\ & \diagdown \\ & \text{H} \end{matrix}$,

подвергают гидрогенолизу на палладине на угле в среде органического растворителя, предпочтительно смеси уксусной кислоты и этанола, при комнатной температуре.

Целевые продукты выделяют известными методами.

Пример 1. Получение 11-(R)-гидроксиг-13-оксапростанаиновой кислоты.

А. 1-(S)-формилпропиленациацеталь-2-(R)-гидроксиг-3-(R) оксигбензилциклопентан.

В трехгорлой колбе в атмосфере азота или аргона растворяют в 20 мл су-

хого тетрагидрофурана 1,5 г 1-формилпропиленациацеталь-3-(R)-оксигбензил-1-циклопентенона.

После охлаждения до 0°C в раствор вводят 2 эквивалента 1 М раствора гидроксида бора в тетрагидрофуране.

Смесь выдерживают при 0°C, а затем в течение 15 мин при комнатной температуре.

После этой операции осуществляют окисление реакционной среды. Для этого избыток диборана разрушают при 0°C, прибавляя по каплям 1 мл воды, затем 1,5 мл 3 М раствора гидроксида натрия и 3 мл перекиси водорода.

После 4 ч течения реакции вводят карбонат натрия и прибавляют смесь простым этиловым эфиром. Декантируют эфирсодержащую фазу и промывают водой. После сушки на сульфате натрия осуществляют выпаривание при пониженном давлении. Сепарируют путем хроматографии в тонком слое (растворитель: этилацетат (петролейный эфир - 1/2), что дает 0,950 г целевого спирта (изомер) и 0,190 г исходного соединения.

Таким образом получают соединение формулы

Вычислено, %: С 69,04; Н 7,96.

С₁₆ Н₂₂ О₄ (мол. вес. 278,348).

Найдено, %: С 68,85; Н 7,94.

$\alpha_D^{20} = +5^\circ$ (7,5 мг/мл).

В. 1-(S)-формилпропиленациацеталь-2-(R)-оксигептил-3-(R)-оксигбензилциклопентан.

В атмосфере азота при 0°C растворяют 0,390 г соединения, полученного на предыдущей стадии, в 10 мл N,N-диметилформамида. При постоянной температуре 0°C и в атмосфере азота раствор добавляют к 0,600 г масляной суспензии гидроксида натрия. После прекращения выделения водорода добавляют 0,7 мл n-йодгептана, после чего смесь оставляют до достижения комнатной температуры. По истечении 2 ч реакция закончена. Смесь охлаждают до 0°C и разбавляют дихлорметаном. Избыток гидроксида разрушают при прибавлении метанола, после чего раствор выливают в ледяную воду, насыщенную хлоридом натрия. После экстрагирования дихлорметаном органическую фазу сушат на сульфате натрия и выпаривают при пониженном давлении. Сепарируют осуществляют путем хроматографии в тонком слое, получая таким образом 0,350 г целевого простого эфира.

Таким образом получено целевое соединение с $d_n = +5^\circ$ (хлороформ, $C=1$ Р (об.)).

Вычислено, %: С 73,26; Н 9,63.

$C_{23}H_{36}O_4$ (мол.вес. 376,537).

Найдено, %: С 73,18; Н 9,62.

Используя аналогичные действия, получают 1-(S)-формилпропиленациацеталь-2-(R)-[2-(S)-оксибензилоксигептил]-3-(R)-оксибензилциклопента.

Вычислено, %: С 74,00; Н 8,99.

$C_{29}H_{42}O_5$ (мол.вес. 470,650)

Найдено, %: С 73,96; Н 8,95.

С. 1-(S)-формил-2-(R)-оксигептил-3-(R)-оксибензил-циклопентан.

В атмосфере азота в 5 мл безводного хлороформа растворяют 0,740 г соединения, полученного на предыдущей стадии, после чего вводят 20 мл 80%-ной муравьиной кислоты и осуществляют контроль за ходом реакции с помощью хроматографии в тонком слое (растворитель: хлороформ).

По истечении 24 ч снова добавляют 10 мл муравьиной кислоты и выдерживают реакционную смесь в атмосфере азота в течение 24 ч.

Реакционную смесь охлаждают и вводят в нее бикарбонат натрия. Когда рН 4, полученный раствор выливают в ледяную воду, насыщенную хлоридом натрия. Водную фазу извлекают дихлорметаном. Органическую фазу промывают водным раствором бикарбоната натрия до нейтральной реакции, а затем в воде. После сушки на сульфате натрия осуществляют выпаривание в окрашенном сосуде, получают 0,630 г светло-желтого масла.

Таким образом получают целевое соединение. ИК-спектр: зона 1705 см^{-1} ; $S, M, M^+=318$.

Аналогично получают 1-(S)-формил-2-(R)-[2-(S)-оксибензилоксигептил]-3-(R)-оксибензилциклопентан. $S, M, M^+=424$.

Д. 1-(S)-6-карбокси-1-гексенил-2-(R)-оксигептил-3-(R)-оксибензилциклопентан.

К 0,940 г гидрида натрия прибавляют 19,6 мл свежедистиллированного диметилсульфоксида, после чего смесь нагревают до 70°C 1 ч. Зеленатоватый раствор метилсульфинилметиды натрия затем переносят в трехгорлую колбу, содержащую 4,48 г бромида (5-карбоксипентил)-трифенилфосфония, поддерживаемого в атмосфере аргона.

Смесь выдерживают 1 ч при температуре окружающей среды, при этом окраска смеси мгновенно изменяется на красную.

После этого растворяют в 19 мл диметилсульфоксида 0,624 г соединения, полученного на предыдущей стадии, и по каплям вводят его в указанный раствор.

Реакционную смесь выдерживают примерно 8 ч при комнатной температуре, затем смесь выпивают в ледяную воду, содержащую некоторое количество бикарбоната натрия, после чего колбу промывают смесью простой этиловый эфир/петролейный эфир - 1/1. Собирают водную фазу и осуществляют подкисление до значения рН 3 путем добавления щавелевой кислоты. Четырехкратно промывают водную фазу простым этиловым эфиром и собирают эфирсодержащую фазу. Полученную смесь очищают путем хроматографии в колонне (элюант: этилацетат/петролейный эфир - 1/1).

Таким образом получено целевое соединение. Выход 33%. $d_n = -45^\circ$ (хлороформ, $C=0,35$ Р (об.)).

Вычислено, %: С 74,95; Н 9,68.

$C_{26}H_{40}O_4$ (мол.вес. 416,606).

Найдено, %: С 75,17; Н 9,70.

$S, M; M^+=416$.

Аналогично получают 1-(S)-6-карбокси-1-гексил-2-(R)-[2-(S)-оксибензилоксигептил]-3-(R)-оксибензилциклопентан.

Вычислено, %: С 75,25; Н 9,07.

$C_{32}H_{46}O_5$ (мол.вес. 510,715).

Найдено, %: С 75,19; Н 9,0.

$S, M; M^+=510$.

Е. 11-(R)-гидрокси-13-оксапростаноиновая кислота.

Соединение, полученное на стадии D, растворяют в смеси уксусная кислота/этанол - 1/1 в присутствии угля, покрытого пленкой палладия 10%. После 48 ч гидрогенизации, осуществляемой в устройстве Парра, реакционную смесь фильтруют через бумагу Ватманн, а затем подвергают хроматографии в колонке. Таким образом получена 11-(R)-гидрокси-13-оксапростаноиновая кислота. Выход 90%.

$d_n = +19^\circ$ (хлороформ, $C=0,73$ Р (об.)).

Вычислено, %: С 69,47; Н 11,04.

$C_{19}H_{36}O_4$ (мол.вес.: 328,497).

Найдено, %: С 69,54; Н 10,97.

$S, M. M^+=328$.

Аналогично получают 11-(R)-гидрокси-13-окса-15-(S)-гидроксипропанон-новую кислоту.

Вычислено, %: С 66,24; Н 10,53.

$C_{18}H_{26}O_5$ (мол.вес.: 344,492).

Найдено, %: С 66,18; Н 10,60.

S.M. $M^+ = 344$.

П р и м е р 2. Получение 11-(R)-гидрокси-13-оксапропанонной кислоты.

А. 2-(S)-формилпропилен-3-(R)-гидрокси-4-(R)-оксibenзилциклопентанонэтилендитиоацеталь.

В трехгорлой колбе емкостью 50 мл, поддерживаемой в атмосфере азота, растворяют 0,700 г (2-формилпропилен-ацеталь-4-(R)-оксibenзил-2-циклопентанонэтилендитиоацетала в приблизительно 5 мл только что дистиллированного тетрагидрофурана. С помощью шприца медленно при 0°C и в атмосфере азота вводят 10 мл 1 М раствора гидроксида бора (BF_3) в тетрагидрофуране. Реакционную среду выдерживают приблизительно 15 ч при комнатной температуре, при этом осуществляя барботирование слабым потоком азота. Образующийся боран затем окисляют. Для этого удаляют избыток гидроксида путем медленного введения воды (примерно 2 мл) при 0°C. Постоянно при той же температуре прибавляют 2 мл 3 М раствора гидроксида натрия, а затем 2 мл 30%-ной перекиси водорода для окисления получаемого соединения. Через 4 ч течения реакции разбавляют реакционную среду дихлорметаном и выливают полученный раствор в ледяную воду, насыщенную хлоридом аммония. Восстанавливают раствор в дихлорметане и промывают органическую фазу водой до нейтральной реакции. После сушки на сульфате натрия осуществляют выпаривание. Сепарацию ведут путем хроматографии в тонком слое, полученное и отделенное масло содержит немного исходного соедине-

ния. Собирают соединение, которое имеет низшее значение R_f (растворитель: простой этиловый эфир/петroleumный эфир - 1/1).

Таким образом получают целевое соединение, которое имеет вид бесцветного масла. Выход 35%.

$d_n = -40^\circ$ ($CDCl_3$, $C = 1,27$ Р (об.)).

Вычислено, %: С 58,66; Н 6,56.

$C_{18}H_{24}S_2O_4$ (мол.вес.: 368,52).

Найдено, %: С 58,99; Н 6,74.

ЯМР (протон) при 250 МГц ($CDCl_3$) TMS.

δ (ppm)	H
1,4	H_{8e}
2,1	H_{8a}
2,37	$H_{5a} + H_2$
2,6	H_{5b}
2,9	ОН (исчезновение при присоединении O)
3,21	$2H_9 + 2H_9$
3,82	$H_{7e} + H_{7,e}$
3,95	H_3
5	H_6
5,18	$H_{4a} + H_{7,a}$
5,28	H_4
5,6	CH_2 (10)
7,35	Фенил

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) TMS.

C	1	2	3	4	5	6
δ (ppm)	66,3	60,6	79	82,6	49,5	103,8
C	7	7	8	9	9	10
δ (ppm)	66,8	66,8	25,7	40,7	39,1	71,7

S.M. $M^+ = 368$.

В. 2-(S)-формилпропиленациацеталь-3-(R)-оксигептил-4-(R)-оксибензилциклопентанонэтилендитиоацеталь.

В атмосфере азота в 5 мл N,N-диметилформамида растворяют 0,1 г соединения, полученного в предыдущей стадии.

Затем этот раствор, постоянно находящийся в атмосфере азота при 0°C, вводят в суспензию 0,04 г гидрида натрия в 5 мл N,N-диметилформамида. При прекращении выделения водорода в смесь вводят n-йодгептан.

Реакцию контролируют путем хроматографии на тонком слое (растворитель: простой этиловый эфир/петролейный эфир - 1/1), а когда эта реакция закончится, реакционную смесь снова охлаждают до 0°C. Затем реакционную смесь разбавляют 10 мл дихлорметана

и удаляют избыток гидрида, прибавляя метанол.

Раствор выливают в воду, насыщенную хлоридом натрия, после чего восстанавливают метиленхлоридом.

Органическую фазу трижды промывают в воде, сушат на сульфате натрия и концентрируют. Затем осуществляют сепарацию путем хроматографии на тонком слое полученного масла (растворитель: простой этиловый эфир/петролейный эфир - 1/1). Таким образом получают целевое соединение, имеющее вид бесцветного масла. Выход 60%.

Вычислено, %: C 64,34; H 8,20; S 13,74.

$C_{25}H_{38}O_4S_2$ (мол. вес. 466,71).

Найдено, %: C 64,42; H 8,05;

S 13,86.

S.M; $M^+ = 466$.

^{13}C ЯМР (CDCl₃/TMS)

C	1	2	3	4	5	6	7	7'
δ (ppm)	67,8	58,6	84,5	84,1	48,2	102,7	66,3	66,5
C	8	9	9'	10	11	12	13	14
δ (ppm)	26	39	38,5	70,8	29,7	317	29	25,5
C	15	16	17					
δ (ppm)	22,5	13	71,6					

ЯМР (протон) при 250 МГц

δ (ppm)	H		
0,9	CH ₃ (17)	4,1	H _{7a} + H ₇ , a H ₃ H ₄
1,27	CH ₂ (13-14-15-16)	4,6	CH ₂ (10)
1,55	CH ₂ (12) + H _{8e}	4,95	H ₆ (дублет) I(H ₆ -H ₂) = 10 гц
2,1	H _{8a}	7,34	Фенил
2,4	H ₂ + 2H ₅		
3,2	2(H ₉ + H ₉)		
3,5	CH ₂ (П)		
3,8	H _{7c} + H _{7c}		

С. 1-(S)-формилпропиленациацеталь-2-(R)-оксигептил-3-(R)-оксибензилциклопентан.

Этаноловый раствор, содержащий 0,1 г соединения, полученного на стадии Р в присутствии никеля Рэнея, выдерживают при рефлюксе в течение

примерно 15 дней. После фильтрования на целите смесь выпаривают досуха.

Спектр-ЯМР ^{13}C и протона показывает присутствие двух соединений, при этом одно из них ненасыщенное соединение. Смесь подвергают восстановлению в присутствии платины Адамса и при атмосферном давлении, что приводит только к одному соединению.

Таким образом получено целевое соединение. Выход 67%.

$\Delta_D = +5^\circ$ (хлороформ, $C=10$ мг/мл);
S.M., $M^+ = 376$.

Вычислено, %: C 73,36; H 9,63.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (мол.вес. 376,537)

Найдено, %: C 73,18; H 9,62.

^{13}C ЯМР (CDC ℓ_2) TMS)

10

C	1	2	3	4	5	6	7
δ (ppm)	48,8	85,4	85	29,9	22,7	103,3	67
C	7	8	9	10	11	12	13
δ (ppm)	67	25,8	69,7	29,9	31,8	29,2	26,1
C	14	15	16				
δ (ppm)	22,6	14,1	70,9				

ЯМР (протон) при 250 Мгц.

δ (ppm)	H		
		3,80	Мультиплет $\text{O}-\text{CH}_2$ (9) (цепочка)
7,35	Фенил	2,05	$\text{H}_1 + \text{H}_{8a}$
4,55	Бензил	1,7	$2\text{H}_1 + 2\text{H}_5 + \text{H}_{8e}$ (массив)
4,45	H_6 (дублет) ($\text{H}_6 - \text{H}_2$) = = 8 гц	1,45	CH_2 (10)
4,15	H_{7e}	1,3	CH (II-12-13-14)
3,75	$\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_{3d}$	0,9	CH_3 (15)

D. 1-(S)-формил-2-(R)-оксигептил-3-(R)-оксибензилциклопентан.

В 4 мл хлороформа растворяют 0,115 г соединение, полученное на предыдущей стадии C, после чего при 0°C добавляют 3 мл водного 50%-го раствора трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 36 ч. После присоединения дихлорметана реакционную среду нейтрализуют бикарбонатом натрия, фильтруют и восстанавливают в воде. Водную фазу промывают дихлорметаном, сушат и выпаривают.

Таким образом, полученная остаточная смесь содержит 50% целевого альдегида и остаток на 40%, образованный исходным соединением. Альдегид затем сепарируют путем хроматографии на тонком слое (растворитель: 50 хлороформ).

Таким образом, получают целевое соединение

S.M., $M^+ = 318$ (227, 155, 129, 107, 92, 91, 83, 67, 65, 57, 55).

ЯМР (протон) при 60 Мгц.

Дублет протона альдегида с 9,2 ppm.

Е. 1-(S)-(6-карбокси-гексенил)-2-(R)-оксигептил-3-(R)-оксibenзил-циклопентан.

Это соединение получено в соответствии со способом, описанным в примере 1D.

Ф. П-(R)-гидрокси-13-оксапроста-ноиновая кислота.

Это соединение получено в соответствии со способом, описанным в примере 1Е.

Пример 3. Получение 9-(S)-гидрокси-П-(R)-гидрокси-13-оксапроста-ноиновой кислоты.

А. 1-(S)-оксibenзил-2-формилпропилен-ацеталь-4-(R)-оксibenзил-2-циклопентен.

К 0,187 г гидрида натрия прибавляют 3 мл N,N-диметилформамида и понижают температуру до 0°C.

После этого вводят 0,690 г 2-формилпропилен-ацеталь-4-(R)-оксibenзил-2-циклопентенола, растворенного предварительно в 15 мл диметилформамида. Затем в атмосфере азота добавляют 0,637 г (1,5 эквивалента) бензилбромида. Реакционную смесь выдерживают в течение 3 ч, постоянно контролируя протекание реакции путем хроматографии на тонком слое (растворитель: хлороформ/простой этиловый эфир - 3/1). По окончании этой операции реакционную смесь охлаждают и удаляют избыток гидрида путем присоединения метанола. Раствор по каплям выливают в ледяную воду, а затем восстанавливают дихлорметаном. Органическую фазу сушат на сульфате натрия, фильтруют и выпаривают досуха.

Таким образом, получают целевое соединение, имеющее вид бесцветного масла. Выход 90%.

$d_4^{20} = +46^\circ$ (хлороформ, $C = 1,17$ Р (об.)).

Вычислено, %: С 75,38; Н 7,15.

$C_{23}H_{16}O_4$ (мол.вес. 366,461)

Найдено, %: С 75,35; Н 7,18.

S.M. ($M^+ - 1$) = 365

В. 1-(S)-оксibenзил-2-(S)-формилпропилен-ацеталь-3-(R)-гидрокси-4-(R)-оксibenзилциклопентан. Всю реакцию осуществляют в атмосфере азота, аппарат предварительно сушат при 150°C. Растворяют в 50 мл только что дистиллированного тетрагидрофурана 3,7 г соединения, полученного на предыдущей стадии, после чего по каплям добавляют при 0°C до 1 эквивалента торгового 1 М раствора гидрида бора в тетрагидрофуране. После этого смесь вы-

держивают при 0°C в течение 2 ч, а затем при температуре окружающей среды в течение ночи. Избыток гидрида удаляют при 0°C путем медленного присоединения минимального количества воды.

Затем осуществляют окисление путем прибавления при 0°C мл 6 н. гидро-окиси натрия и 1,8 мл 30%-й перекиси водорода. Реакционную смесь выдерживают в течение 4 ч при комнатной температуре, после чего добавляют карбонат калия.

Реакционную среду фильтруют и тщательно промывают в простом этиловом эфире. Эфирсодержащую фазу, полученную таким образом, сушат на сульфате натрия, фильтруют и выпаривают досуха. Полученный спирт кристаллизуют в водном этаноле и отделяют маточные воды путем хроматографии в колонке с гелем двуокиси кремния (растворитель: этилацетат/петролейный эфир - 1/2).

Таким образом, получено целевое соединение, выход составляет 45%.

Т.пл. = 76-77°C (этанол/вода).

$d_4^{20} = 148^\circ$ (хлороформ, $C = 0,83$ Р (об.)).

Вычислено, %: С 71,85; Н 7,34.

$C_{23}H_{28}O_5$ (мол.вес. 384,477)

Найдено, %: С 71,86; Н 7,33.

С. 1-(S)-оксibenзил-2-(S)-формилпропилен-ацеталь-3-(R)-оксигептил-4-(R)-оксibenзилциклопентан.

В трехгорлую колбу в атмосфере азота помещают 3 эквивалента масляной суспензии гидроокиси натрия. После промывания в сухом гексане прибавляют 5 мл N,N-диметилформамида.

Понижают температуру до 0°C, после чего вводят 1 г соединения, полученного на предыдущей стадии В, растворенного предварительно в 15 мл N,N-диметилформамида. По прекращению выделения водорода в смесь прибавляют 1,4 мл n-йодгептана (мол.вес. = 229, $d = 1,37$).

После примерно 8 ч при комнатной температуре реакционную смесь охлаждают до 0°C, разбавляют дихлорметаном и удаляют избыток гидрида путем прибавления метанола. Затем выливают этот раствор на ледяную воду, насыщенную хлоридом натрия, восстанавливают дихлорметаном и сушат на сульфате натрия. После выпаривания, осуществляемого в вакууме, желаемый продукт очищают путем хроматографии на колонке с гелем двуокиси кремния (раство-

ритель: этилацетат/петролейный эфир 1/2).

Таким образом, получено целевое соединение, имеющее вид бесцветного масла. Выход 75%.

Вычислено, %: С 74,65; Н 8,77.

$C_{30}H_{42}O_5$ (мол.вес. 482,66)

Найдено, %: С 74,59; Н 8,82.

$\alpha_D = 0^\circ$ (хлороформ, $C=1,7$ P(об)).

Аналогично получают 1-(S)-оксибензил-2-(S)-формилпропиленациацеталь-3-(R)-[2-(S)-оксибензилоксигептил]-4-(R)-оксибензилциклопентан.

Вычислено, %: С 74,96; Н 8,38.

$C_{36}H_{48}O_6$ (мол.вес. 576,774)

Найдено, %: С 74,89; Н 8,40.

D. 1-(S)-оксибензил-2-(S)-формил-3-(R)-оксигептил-4-оксибензилциклопентан.

В атмосфере аргона вводят 1,5 мл водного 80%-го раствора муравьиной кислоты к 0,085 г (0,176 моль) соединения, полученного на стадии C. После примерно 8 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляют сухим дихлорметаном, а затем вводят бикарбонат натрия до получения pH среды примерно 4. Раствор восстанавливают в безводном хлороформе, промывают в воде до нейтрального значения pH, сушат на сульфате натрия, фильтруют и выпаривают досуха.

Таким образом получают 0,063 г целевого соединения, которое имеет вид масла, желтеющего с течением времени. Выход 90%.

ИК-спектр: CHO 1720 cm^{-1} .

Вычислено, %: С 76,38; Н 8,54.

$C_{27}H_{36}O_4$ (мол.вес. 424,581).

Найдено, %: С 75,98; Н 8,49.

Используя тот же способ, получают 1-(S)-оксибензил-2-(S)-формил-3-(R)-[2-(S)-оксибензилоксигептил]-4-(R)-оксибензилциклопентан.

Вычислено, %: С 76,94; Н 7,97.

$C_{34}H_{42}O_5$ (мол.вес. 530,705)

Найдено, %: С 77,0; Н 8,01.

E. 1-(S)-оксибензил-2-(S)-карбок-си-1-гексенил(-3-(R)-оксигептил-4-(R)-оксибензилциклопентан.

Это соединение было получено в соответствии со способом, описанным в примере 1 D.

Вычислено, %: С 75,82; Н 8,87.

$C_{33}H_{46}O_5$ (мол.вес. 522,726)

Найдено, %: С 75,60; Н 8,91.

Используя тот же способ, получают 1-(S)-оксибензил-2-(S)-6-карбок-си-1-

гексенил(2-(R)-[2-(S)-оксибензилоксигептил-4-(R)-оксибензилциклопентан.

Вычислено, %: С 76,39; Н 5,35.

$C_{40}H_{52}O_8$ (мол.вес. 628,85).

Найдено, %: С 76,10; Н 8,39.

F. 9-(S)-гидрокси-11-(R)-гидрокси-13-оксапростаноиновая кислота.

Это соединение было получено в соответствии со способом, описанным в примере 1 E.

Вычислено, %: С 66,24; Н 10,53

$C_{19}H_{36}O_5$ (мол.вес. 344,492).

Найдено, %: С 85,95; Н 10,80.

S.M.

$M^+ = 344$.

Используя тот же способ, получают 9-(S)-гидрокси-11-(R)-гидрокси-13-окса-15(S)-гидроксипростаноиновую кислоту.

Вычислено, %: С 63,30; Н 10,06.

$C_{19}H_{36}O_6$ (мол.вес. 630,491)

Найдено, %: С 63,33; Н 9,85.

S.M.

$M^+ = 360$.

Бронхорасширяющее действие.

Это действие было выявлено путем контролирования ослабляющего действия на трахею, взятой от морской свинки, предварительно сокращенной карбахолином, а именно хлоргидратом карбамоилхолина. Для этого трахею разрезают на спиралеобразные ленты примерно шириной 3 мм и периодически измеряют изометрическое давление препаратов, находящихся в питательной среде. Прикладывают начальное давление в 8 г к каждому препарату. После периода отдыха 60 мин. получают под-максимальное сокращение при добавлении карбахолина в ванну. В ванну добавляют 11-(R)-гидрокси-13-оксапростаноиновой кислоты формулы (I), когда ответ по способности к сокращению препарата становится воспроизводимым или когда сокращающее действие карбахолина достигает своего максимального значения для того, чтобы оценить его сокращающее действие, или когда препарат полностью сократился таким образом, чтобы оценить влияние кислоты на тонус базы.

В этих условиях 11-(R)-гидрокси-13-оксапростаноиновая кислота вызывает умеренное снижение тонуса базы препарата из трахей морской свинки. Амплитуда этого снижения зависит от дозы используемого производного простаноиновой кислоты.

Кроме того, сокращающее действие выражено умеренно при концентрациях примерно равных от 10^{-5} до $4 \cdot 10^{-5}$ моль П-(R)-гидрокси-13-оксапростаноинового кислоты на препараты, сокращенные $8 \cdot 10^{-8}$ моль карбахолина.

Сокращающее действие не подобно стимулирующему эффекту адреналиновых рецепторов β_1 , ибо присутствие 10^{-5} моль пропранолола ни в чем не напоминает сокращающий эффект каждого из этих тестов.

Тормозящее действие тромбоцитного слипания. Этот тест осуществлялся *in vitro* на цитратсодержащей человеческой плазме при использовании тромбина в качестве агрегирующего агента.

Слипание осуществляли после инкубации фракции плазмы, богатой кровяными пластинками, в течение 20 мин при комнатной температуре и в присутствии 5 мл предлагаемой П-(R)-гидрокси-13-оксапростаноинового кислоты в диметилсульфоксиде концентрацией 1 мг/мл. Сравнительные образцы подвергаются подобной инкубации в 5 мл диметилсульфоксида. Берут пробу для того, чтобы определить состав тромбоксана B_2 через 3 мин слипания с 0,4 V (мл тромбина и в присутствии 100 мг/мл индометацина и 100 мг/мл имидазола (100 мл на 400 мл фракции,

богатой кровяными пластинками). Затем определяют количество тромбоксана B_2 .

Благодаря этому тесту обнаружен 857 μ г/мл тромбоксана B_2 в сравнительных образцах и 195 мг/мл тромбоксана B_2 в присутствии исследуемого соединения.

Известная 13-азопростаноиновая кислота (13-АРА) при дозировке 50 мм ингибирует полностью агрегацию пластинок, но уменьшает образование тромбоксана B_2 (ТХВ₂) только на 36%.

Снижение на 77% тромбоксана B_2 получают в присутствии (R)-11-окси-13-оксапростаноинового кислоты согласно изобретению, при этом снижение агрегации пластинок происходит на 47%.

Эти результаты получены при дозировке 5 мл раствора этой 13-оксапростаноинового кислоты в диметилсульфоксиде из расчета 1 мг/мл. Это количество 13-оксапростаноинового кислоты эквивалентно $5 \cdot 10^{-3}$ мг или 0,018 мм. Следовательно, если 13-азопростаноиновая кислота ингибирует полностью агрегацию пластинок при 50 мм, то 13-оксапростаноиновая кислота согласно изобретению уменьшает - на 47% агрегацию пластинок при такой незначительной концентрации, как 0,018 мм.

Составитель И.Федосеева

Редактор А.Долгинич

Техред Л.Коцюбняк

Корректор С.Шекмар

Заказ 1203/45

Тираж 384

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4