



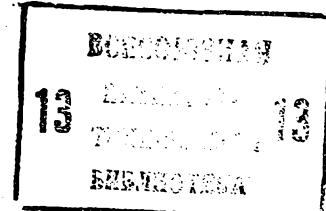
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1145925 A

4(51) С 07 С 177/00 // А 61 К 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 Баррье и Андре Сиер (Фран-
ция)

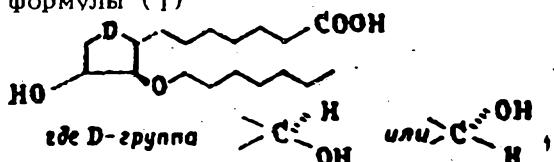
(71) Санофи (Франция)

(53) 547.514.71.07(088.8)

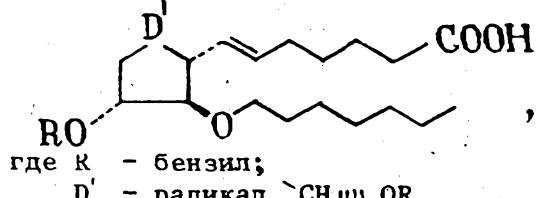
(56) 1. G.C. he Breton et al "13-aza-
prostanoic acid". A specific antago-
nist of the human blood platelet
Chromboxane/endoperoxide receptor
"Proc. Nat. Acad Sci USA, 76, № 8,
p. 4097-4101 (1979).

2. Вейганд-Хильгетаг. Методы экспе-
римента 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)

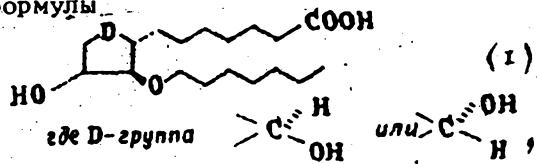


подвергают гидрогенолизу на палладии
на угле в среде органического раствори-
теля при комнатной температуре.

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

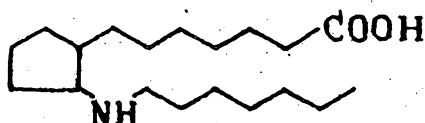
(19) SU (11) 1145925 A

Изобретение относится к способу получения новых производных простаноиновой кислоты, именно производных 13-оксапростаноиновой кислоты общей формулы



обладающих ценными фармакологическими свойствами.

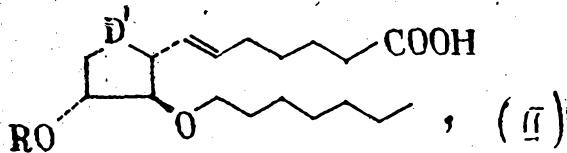
Известен структурный аналог получаемых соединений - 13-азапростаноиновая кислота формулы



тормозящий действие тромбоцитного слипания [1].

Цель изобретения - получение новых производных простаноиновой 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 >CH...OR,

подвергают гидрогенолизу на палладии 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)-гидрокси-13-оксапростаноиновой кислоты.

А. 1-(S)-формилпропиленацеталь-2-(R)-гидрокси-3-(R)-оксибензилцикlopентан.

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

хого тетрагидрофурана 1,5 г 1-формилпропиленацеталь-3-(R)-оксибензил-1-цикlopентенона.

После охлаждения до 0°C в раствор вводят 2 эквивалента 1 М раствора гидрида 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 гидроокиси натрия и 3 мл перекиси водорода.

После 4 ч течения реакции вводят карбонат натрия и разбавляют смесь простым этиловым эфиром. Декантируют эфиродержащую 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.

С₁₆Н₂₂О₄ (мол. вес. 278,348).

Найдено, %: С 68,85; Н 7,94.

$\delta_D = +5^\circ$ (7,5 мг/мл).

В. 1-(S)-формилпропиленацеталь-2-(R)-гидрокси-3-(R)-оксибензилцикlopентан.

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 гидрида 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 гидрида 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. Сепарацию осуществляют путем хроматографии в тонком слое, получая таким образом 0,350 г целевого простого эфира.

Таким образом получено целевое соединение с $\alpha_D = +5^\circ$ (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)-формилпропиленациеталь-2-(R)-[2-(S)-оксибензилоксигептил]-3-(R)-оксибензилцикlopента.

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)-оксибензилцикlopентан.

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 pH 4, полученный раствор выпивают 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 cm^{-1} ; $S, M, M^+=318$.

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

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

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

10

15

20

25

30

35

45

50

55

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 pH 3 путем добавления щавелевой кислоты. Четырехкратно промывают водную фазу простым этиловым эфиром и собирают эфиродержащую фазу. Полученную смесь очищают путем хроматографии в колонне (элюант: этилацетат/петролейный эфир - 1/1).

Таким образом получено целевое соединение. Выход 33%. $\alpha_D = -45^\circ$ (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-гексенил-2-(R)-[2-(S)-оксибензилоксигептил]-3-(R)-оксибензилцикlopентан.

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, осуществляющей 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%.

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

Вычислено, %: С 69,47; Н 11,04.

$C_{19} H_{36} O_4$ (мол.вес.: 328497).

Найдено, %: С 69,54; Н 10,97.

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

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

Вычислено, %: C 66,24; H 10,53.

C₂₉ H₃₆ O₅ (мол.вес.: 344,492).

Найдено, %: C 66,18; H 10,60.

S.M. M⁺=344.

Пример 2. Получение 11-(R)-гидрокси-13-оксапростаноновой кислоты.

А. 2-(S)-формилпропиленацеталь-3-(R)-гидрокси-4-(R)-оксибензилцикло-пентанонэтилендитиоацеталь.

В трехгорной колбе емкостью 50 мл, поддерживаемой в атмосфере азота, растворяют 0,700 г (2-формилпропилен-ацеталь-4-(R)-оксибензил-2-цикlopентенонэтилендитиоацетала) в приблизительно 5 мл только что дистиллированного тетрагидрофурана. С помощью 20 сприца медленно при 0°C и в атмосфере азота вводят 10 мл 1 M раствора гидрида бора (BF₃) в тетрагидрофуре. Реакционную среду выдерживают приблизительно 15 ч при комнатной 25 температуре, при этом осуществляя барботирование слабым потоком азота. Образующийся боран затем окисляют.

Для этого удаляют избыток гидрида путем медленного введения воды (примерно 30 2 мл) при 0°C. Постоянно при той же температуре прибавляют 2 мл 3 M раствора гидроокиси натрия, а затем 2 мл 30%-ной перекиси водорода для окисления получаемого соединения.

Через 4 ч течения реакции разбавляют реакционную среду дихлорметаном и выпивают 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 соединения.

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

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

$\delta_D = -40^\circ$ (CDCl₃, C=1,27 P (об.).

Вычислено, %: C 58,66; H 6,56.

C₁₈ H₂₄ S₂ O₄ (мол.вес.: 368,52).

Найдено, %: C 58,99; H 6,74.

ЯМР (протон) при 250 МГц (CDCl₃) TMS.

15	δ (ppm)	H
20	1,4	H _{8f}
	2,1	H _{8a}
	2,37	H _{5a} + H ₂
25	2,6	H _{5b}
	2,9	OH (исчезновение при присоединении O)
30	3,21	2H ₉ + 2H ₉
	3,82	H _{7f} + H ₇ , e
	3,95	H ₃
35	5	H ₆
	5,18	H _{1a} + H ₇ , a
40	5,28	H ₄
	5,6	CH ₂ (10)
45	7,35	Фенил

¹³C ЯМР (CDCl₃) 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.

B. 2-(S)-формилпропиленацеталь-3-(R)-оксигептил-4-(R)-оксибензилцикло-пентанонэтилендитиоацеталь.

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 *Н*-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 востанавливают 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.

C₂₅H₃₈O₄S₂ (мол. вес. 466,71).

Найдено, %: C 64,42; H 8,05; S 13,86.

S.M₁; M⁺=466.

¹³C 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 _{7,9a} 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 (II)		
3,8	H _{3c} + H _{7c}		

45

55

С. 1-(S)-формилпропиленацеталь-2-(R)-оксигептил-3-(R)-оксибензилцикло-пентан.

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

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

Спектр-ЯМР 13 С 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%.

$\delta_{\text{D}} = +5^\circ$ (хлороформ, С=10 мг/мл);
S.M. $M^+ = 376$.

Вычислено, %: С 73,36; Н 9,63.
С₁₃ Н₁₆ О₄ (мол.вес. 376,537)
Найдено, %: С 73,18; Н 9,62.
"¹³С ЯМР (CDCl₃)TMS)

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 0-CH ₂ (9) (цепочка)
7,35	Фенил		2,05	H ₁ +H _{8a}
4,55	Бензил		1,7	2H ₁ +2H ₅ +H _{8c} (массив)
4,45	H ₆ (дублет) (H ₆ -H ₂)= =8 Гц		1,45	CH ₂ (10)
4,15	H _{7c}		1,3	CH (П-12-13-14)
3,75	H ₂ , H ₃ H _{9d}		0,9	CH ₃ (15)

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

В 4 мл хлороформа растворяют 0,115 г соединение, полученное на предыдущей стадии С, 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,
55 92, 91, 83, 67, 65, 57, 55).

ЯМР (протон) при 60 МГц.

Дублет протона альдегида с.

9,2 ppm.

E. 1-(S)-(6-карбокси-гексенил)-2-(R)-оксигептил-3-(R)-оксибензилцикlopентан.

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

F. П-(R)-гидрокси-13-оксапростанойновая кислота.

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

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

A. 1-(S)-оксибензил-2-формилпропиленацеталь-4-(R)-оксибензил-2-цикlopентен.

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-формилпропиленацеталь-4-(R)-оксибензил-2-цикlopентенола, 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 реа-

кционную смесь охлаждают и удаляют избыток гидрида путем присоединения метанола. Раствор по каплям вылива-

ют 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%.

$\delta_D = +46^\circ$ (хлороформ, C=1,17 P (об.).

Вычислено, %: C 75,38; H 7,15.

C₂₃H₁₆O₅ (мол. вес. 366,461)

Найдено, %: C 75,35; H 7,18.

S.M. (M-1)=365

B. 1-(S)-оксибензил-2-(S)-формилпропиленацеталь-3-(R)-гидрокси-4-(R)-оксибензилцикlopентан. 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 тетрагидрофурane. 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. гидрокси 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. Эфиродержащую 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%.

T.пл.=76-77°C (этанол/вода).

$\delta_D = 148^\circ$ (хлороформ, C=0,83 P(об.).

Вычислено, %: C 71,85; H 7,34.

C₂₃H₁₈O₅ (мол. вес. 384477)

Найдено, %: C 71,86; H 7,33.

C. 1-(S)-оксибензил-2-(S)-формилпропиленацеталь-3-(R)-оксигептил-4-(R)-оксибензилцикlopентан.

В трехгорную 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 B, растворенного предварительно в 15 мл N,N-диметилформамида. По прекращению выделения водорода в смесь прибавляют 1,4 мл П-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, насыщеннную 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, %: C 74,65; H 8,77.

C₃₀H₄₂O₅ (мол. вес. 482,66)

Найдено, %: C 74,59; H 8,82.

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

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

Вычислено, %: C 74,96; H 8,38.

C₃₆H₄₈O₆ (мол. вес. 576,774)

Найдено, %: C 74,89; H 8,40.

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

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: СНО 1720 см⁻¹.

Вычислено, %: C 76,38; H 8,54.

C₂₇H₃₆O₄ (мол. вес. 424581).

Найдено, %: C 75,98; H 8,49.

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

Вычислено, %: C 76,94; H 7,97.

C₃₄H₄₂O₅ (мол. вес. 530,705)

Найдено, %: C 77,0; H 8,01.

E. 1-(S)-оксибензил-2-(S)-карбокси-1-гексенил(-3-(R)-оксигептил-4-(R)-оксибензилцикlopентан.

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

Вычислено, %: C 75,82; H 8,87.

C₃₃H₄₆O₅ (мол. вес. 522,726)

Найдено, %: C 75,60; H 8,91.

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

гексенил(2-(R)-[2-(S)-оксибензилокси-гептил-4-(R)-оксибензилцикlopентан.

Вычислено, %: C 76,39; H 5,35.

C₄₀H₅₂O₆ (мол. вес. 628,85).

Найдено, %: C 76,10; H 8,39.

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

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

Вычислено, %: C 66,24; H 10,53

C₁₉H₃₆O₅ (мол. вес. 344,492).

Найдено, %: C 85,95; H 10,80.

S.M.

M⁺=344.

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

Вычислено, %: C 63,30; H 10,06.

C₁₉H₃₆O₆ (мол. вес. 630,491)

Найдено, %: C 63,33; H 9,85.

S.M.

M⁺=360.

Бронхорасширяющее действие.

Это действие было выявлено путем контролирования ослабляющего действия на трахее, 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 подмаксимальное сокращение при добавлении карбахолина в ванну. В ванну добавляют П-(R)-гидрокси-13-оксапростаноиновой кислоты формулы (1), 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 П-(R)-гидрокси-13-оксапростаноиновая кислота вызывает умеренное снижение тонуса базы препарата из трахеи 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-оксапростаноиновой кислоты на препараты, сокращенные $8 \cdot 10^{-8}$ моль карбахолина.

Сокращающее действие не подобно стимулирующему эффекту адреналиновых рецепторов B_1 , ибо присутствие 10^{-5} моль пропранолола ни в чем не на- 10 поминает сокращающий эффект каждого из этих тестов.

Тормозящее действие тромбоцитного слипания. Этот тест осуществлялся *in vitro* на цитратсодержащей человеческой плазме при использовании тромбина в качестве агрегатирующего 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-оксапростаноиновой кислоты в диметилсульфоксида 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 мг на 400 мл фракции,

богатой кровяными пластинками). Затем определяют количество тромбоксана B_2 .

Благодаря этому тесту обнаружен 5 857 $\text{V}/\text{мл}$ тромбоксана B_2 в сравнительных образцах и 195 $\text{мг}/\text{мл}$ тромбоксана B_2 в присутствии исследуемого соединения.

Известная 13-азопростаноиновая кислота (13-APA) при дозировке 50 мм ингибирует полностью агрегацию пластинок, но уменьшает образование тромбоксана B_2 (TXB_2) только на 36%.

Снижение на 77% тромбоксана B_2 15 получают в присутствии (R)-11-окси-13-оксапростаноиновой кислоты согласно изобретению, при этом снижение агрегации пластинок происходит на 47%.

20 Эти результаты получены при дозировке 5 мл раствора этой 13-оксапростаноиновой кислоты в диметилсульфоксида из расчета 1 $\text{мг}/\text{мл}$. Это количество 13-оксапростаноиновой кислоты эквивалентно $5 \cdot 10^{-3}$ мг или 0,018 мм . Следовательно, если 13-азопростаноиновая кислота ингибирует полностью агрегацию пластинок при 50 мм , то 30 13-оксапростаноиновая кислота согласно изобретению уменьшает - на 47% агрегацию пластинок при такой незначительной концентрации, как 0,018 мм .

Составитель И.Федосеева
Редактор А.Далинич Техред Л.Коцбняк Корректор С.Шекмар

Заказ 1203/45 Тираж 384
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Подписьное
Филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4