

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**229917**  
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 10 08 81  
(21) (PV 6013-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 01 05 81  
(81 13487) Velká Británie

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 11 86

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 177/00  
//A 61 K 31/557

(72)  
Autor vynálezu

GERO STEPHAN, LES ULIS, CLEOPHAX JEANINE, PALAISEAU,  
BARRIERE JEAN-CLAUDE, MASSY, CIER ANDRÉ, NEUILLY-SUR-SEINE  
(Francie)

(73)  
Majitel patentu

SANOFI, PAŘÍŽ (Francie)

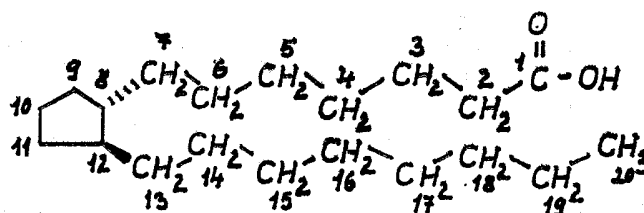
(54) Způsob výroby derivátů 11-hydroxy-13-oxaprostaglandinu

1

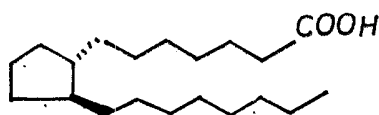
Vynález se týká způsobu výroby derivátů prostaglandinu níže uvedeného obecného

2

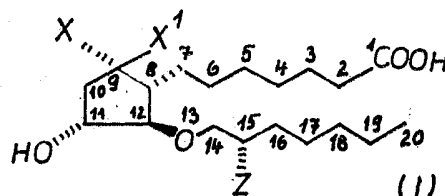
vzorce I, jejichž struktura je odvozena od kyseliny prostanové strukturního vzorce



který lze podle běžných zvyklostí psát rovněž následujícím způsobem:



Novými deriváty prostaglandinů podle vynálezu jsou substituované 11-hydroxy-13-oxaprostaglandiny obecného vzorce I



ve kterém

X značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

X<sup>1</sup> značí atom vodíku, nebo

X a X<sup>1</sup> společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří karbonylovou skupinu, a

Z značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby farmaceuticky vhodných solí sloučenin obecného vzorce I, například solí vzniklých působením hydroxidů alkalických kovů, například hydroxidu sodného, na sloučeniny obecného vzorce I.

V uplynulých asi patnácti letech představovaly prostaglandiny intenzivně zkoumané a obměňované výzkumné pole. Chemické práce vykonané v tomto oboru vyústily v totální syntézu četných prostaglandinů a jejich analogů.

Od té doby, co byly objeveny tromboxan (TXA<sub>2</sub>) a prostacyklin (PGI<sub>2</sub>), s fyziologickými vlastnostmi navzájem opačnými, bylo věnováno značné množství výzkumné činnosti tomuto typu sloučenin. Obě látky jsou v živých organismech biosyntetizovány z kyseliny arachidonové přes příslušný endoperoxid (PGH<sub>2</sub>). Tromboxany jsou tvořeny v lidských krevních destičkách a indukují agregaci těchto destiček, zatímco prostacyklin, který je uvolňován z cévních stěn, inhibuje uvedenou agregaci. Tak teoreticky tyto dvě sloučeniny regulují navzájem svou tvorbu a zhoršení nebo porušení tohoto procesu regulace způsobuje porušení TXA<sub>2</sub>-PGI<sub>2</sub> rovnováhy, což v zápětí vede ke kardiovaskulárním onemocněním, jako k trombózám, infarktům a podobným.

Deriváty kyseliny prostanové mají heteroatom v poloze 13 molekuly a vykazující inhibiční účinek na agregaci krevních destiček byly již popsány ve zveřejněné britské patentové přihlášce č. 2 028 805 A a v časopisu J. Med. Chem. 22, číslo 11, str. 1402 až 1408 (1979).

Sloučeniny podle zveřejněné britské patentové přihlášky č. 2 028 805 A obsahují jako heteroatom atom dusíku, zatímco sloučeniny podle časopisu J. Med. Chem. mají jako heteroatom atom kyslíku a můstek ze dvou atomů dusíku umístěný mezi polohou 9 a 11, a jedná se tedy o 9,11-azoderiváty.

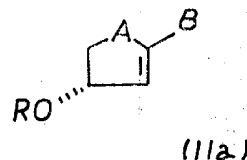
Autoři vynálezu nyní našli, že nová série derivátů kyseliny prostanové, zejména derivátů kyseliny 11-hydroxyprostanové, ve kterých atom uhlíku v poloze 13 jest nahrazen atomem kyslíku, vykazuje farmakologické vlastnosti obecně nacházené v prostaglandinové řadě, zvláště pak inhibiční účinek na agregaci krevních destiček a/nebo bronchodilatační účinnost.

Se zřetelem na uvedené farmakologické vlastnosti lze 13-oxaprostaglandinů obecného vzorce I terapeuticky používat při léčbě patologických stavů, které postihují dýchací systém, hlavně při léčbě astmatu. Dále lze sloučenin podle vynálezu používat jako antitrombotických látek a při léčbě a prevenci kardiovaskulárních nemocí nebo patologických stavů jako infarktu myokardu.

Pro humánní terapii lze používat sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu

v denních dávkách v rozmezí od 0,1 do 40 miligramů na kilogram orální podávání a v rozmezí od 0,3 do 120 mg při aerosolové aplikaci.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I lze získávat z nových derivátů cyklopentenu obecného vzorce IIa



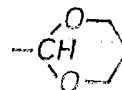
ve kterém

R značí chránicí skupinu hydroxylové skupiny vzorce  $-\text{CH}_2\text{R}^1$ , ve kterém R<sup>1</sup> značí arylový nebo aralkylový zbytek,

B značí skupinu vzorce



nebo



a

A má následující význam:

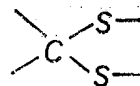
— když B značí skupinu



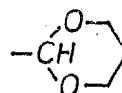
A představuje skupinu



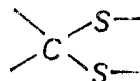
nebo

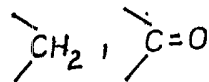


— když B značí skupinu vzorce

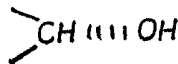


A představuje skupinu vzorce





nebo



Ve významu shora uvedeného substituentu  $R^1$  může arylový zbytek s výhodou značit fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou methylovou skupinou, a aralkylový zbytek může představovat například benzylovou skupinu, popřípadě substituovanou v aromatické části methylovou skupinou.

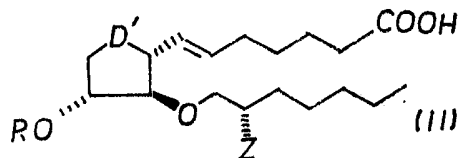
Jako substituentu  $R$  lze s výhodou používat benzylové skupiny.

Výhodnými sloučeniny zahrnutými v rozsahu obecného vzorce Ia jsou jmenovitě následující látky:

- 2-formyl-4(R)-benzyloxy-2-cyklopentenonethyldithioacetal, označovaný v dalším popisu jako „Synthon A“,
- 2-formylpropylenacetal-4(R)-benzyloxy-2-cyklopentenonethyldithioacetal, označovaný v dalším jako „Synthon B“,
- 2-formylpropylenacetal-4(R)-benzyloxy-2-cyklopentenon, označovaný v dalším jako „Synthon C“,
- 2-formylpropylenacetal-4(R)-benzyloxy-2-cyklopentanol, označovaný dále jako „Synthon D“,
- 1-formyl-3(R)-benzyloxy-1-cyklopenten, označovaný dále jako „Synthon E“ a
- 1-formylpropylenacetal-3(R)-benzyloxy-1-cyklopentenon, označovaný dále jako „Synthon F“.

Výroba derivátů cyklopentenu obecného vzorce IIa je popisována a chráněna patentem č. 229 926.

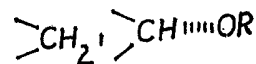
Podstata způsobu výroby shora uvedených derivátů 11-hydroxy-13-oxaprostaglandinu obecného vzorce I podle vynálezu je v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



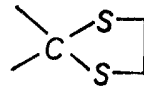
ve kterém

$R$  značí chránicí skupinu hydroxylové skupiny vzorce  $\text{---CH}_2R^1$ , ve kterém  $R^1$  představuje fenylní, popřípadě substituovaný methylovou skupinou, nebo benzyl, popřípadě

substituovaný v jádře methylovou skupinou,  $D'$  značí skupinu



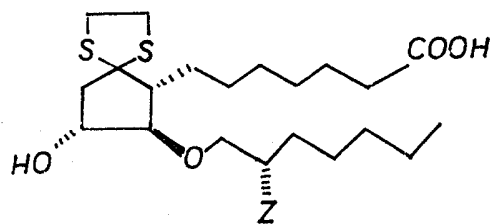
nebo



příčímž  $R$  má shora uvedený význam a

$Z'$  značí atom vodíku nebo skupinu vzorce  $\text{---OR}$ , ve kterém  $R$  má shora uvedený význam,

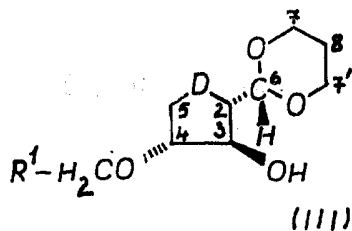
hydrogenolyzuje v přítomnosti platiny na aktivním uhlí nebo paládium na aktivním uhlí, při teplotě místnosti a v prostředí kyseliny octové a ethanolu, na žádané 11-hydroxy-13-oxaprostaglandin ve formě volných kyselin obecného vzorce I, ve kterém  $X$  značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a  $X^1$  a  $Z$  mají shora uvedený význam, popřípadě na [6-karboxyhexyl]-3(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce



ve kterém

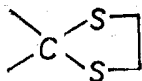
$Z$  má shora uvedený význam, který se zbaví thioacetalové chránicí skupiny působením chloridu rtuťnatého v prostředí organického rozpouštědla, s výhodou acetonu, a v přítomnosti etherátu fluoridu boritého a získá se žádaný 11-hydroxy-13-oxaprostaglandin ve formě volné kyseliny obecného vzorce I, ve kterém  $X$  a  $X^1$  společně s atomem uhlíku, na kterém jsou vázány, značí karbonylovou skupinu a  $Z$  má shora uvedený význam, a takto získaná volná kyselina se popřípadě uvede dále do styku s příslušným hydroxidem alkalického kovu za vzniku jejich farmaceuticky vhodných solí s alkalickým kovem.

Synthon B nebo synthon F se nejprve uvede do reakce s hydridem boritým v tetrahydrofuranu při teplotě v rozmezí od  $0^\circ\text{C}$  do teploty místnosti a získaný boran se oxiduje peroxidem vodíku v přítomnosti hydroxidu sodného, při teplotě v rozmezí od  $0^\circ\text{C}$  do teploty místnosti a získá se derivát cyklopentenu obecného vzorce III



ve kterém

D značí skupinu vzorce



nebo

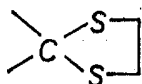


a R¹ má shora uvedený význam.

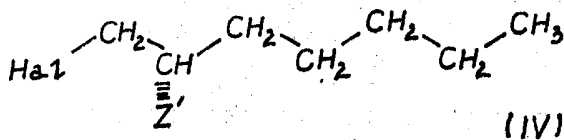
Na takto získanou sloučeninu obecného vzorce III se pak aplikují různé postupy, v závislosti na struktuře požadovaných 13-oxaprostaglandinů obecného vzorce I.

1. Syntéza sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X a X¹ společně s atomem uhlíku, na kterém jsou vázány značí karboxylovou skupinu a Z značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu

a) Sloučenina obecného vzorce III, ve kterém D značí skupinu vzorce



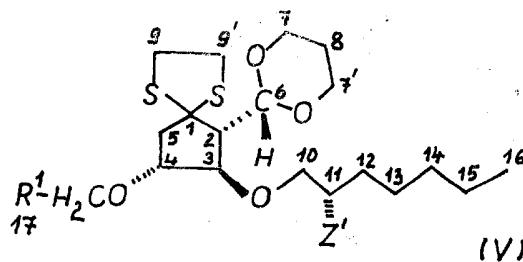
se uvede do reakce v přítomnosti hydridu sodného, výhodně při teplotě místnosti a ve vhodném rozpouštědle, například v N,N-dimethylformamidu, s derivátem 1-halogen-n-heptanu obecného vzorce IV



ve kterém

Hal představuje atom chloru, bromu nebo jodu a

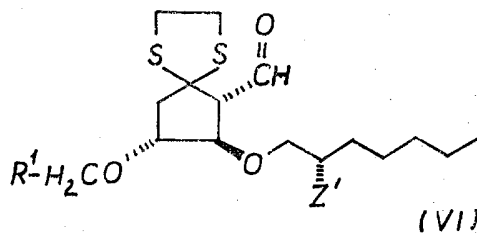
Z¹ značí atom vodíku nebo chráněnou hydroxylovou skupinu vzorce —OR, ve kterém R má shora uvedený význam, a získá se 2(S)-formylpropylenacetal-3(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce V



ve kterém

Z¹ a R¹ mají shora uvedený význam.

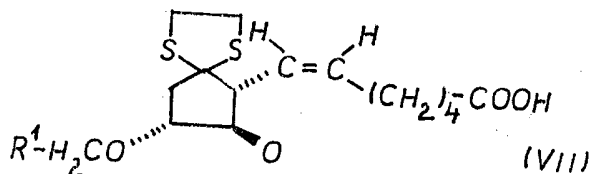
b) Shora uvedená sloučenina vzorce V se zhydrolyzuje v přítomnosti kyseliny trifluoroctové v chloroformu nebo kyseliny chlorovodíkové v acetonu nebo kyseliny chlorovodíkové ve směsi bezvodého chloroformu s isopropylalkoholem v inertní atmosféře a získá se 2(S)-formyl-3(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce VI



ve kterém

Z¹ a R¹ mají shora uvedený význam.

c) Sloučenina obecného vzorce VI se uvede za podmínek Wittigovy reakce, v inertní atmosféře, do reakce s dianiontem [5-karboxypentyl]trifenylfosfoniumbromidu, výhodně při teplotě místnosti a ve vhodném bezvodém rozpouštědle, například v ethyletheru, a získá se 2(S)-[6-karboxy-1-hexenyl]-3(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce VII

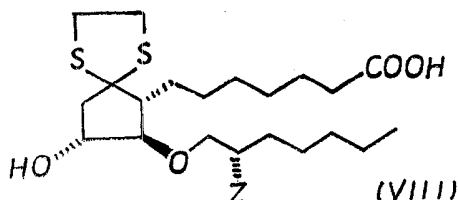


ve kterém

Z¹ a R¹ mají shora uvedený význam.

d) Chráncí skupiny hydroxylových skupin ve sloučenině obecného vzorce VII se odstraní hydrogenolýzou v přítomnosti

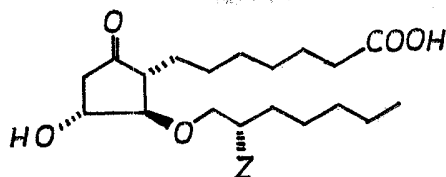
platiny na aktivním uhlí nebo paládía na aktivním uhlí jako katalyzátoru, výhodně při teplotě místnosti a ve vhodném prostředí, například ve směsi kyseliny octové s ethanolom, a získá se 2(S)-(6-karboxyhexyl)-3(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce VIII



ve kterém

Z má stejný význam jak bylo uvedeno výše u obecného vzorce I.

e) Thioacetalová chránicí skupina ve sloučenině obecného vzorce VIII se odstraní působením chloridu rtuťnatého ve vhodném rozpouštědle, například v acetonu, v přítomnosti etherátu fluoridu boritého a získá se 2(S)-(6-karboxyhexyl)-3(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce



ve kterém

Z má shora uvedený význam, a který je žádaným 13-oxaprostaglandinem obecného vzorce I.

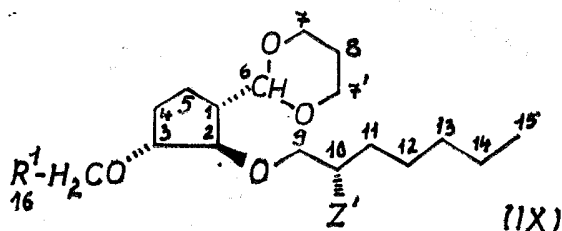
2. Syntéza sloučenin obecného vzorce I, ve kterém oba substituenty X a X<sup>1</sup> značí atomy vodíku a Z značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu

a) Sloučenina obecného vzorce III se uvede do reakce s derivátem n-halogenheptanu způsobem popsaným výše v oddílu 1a) a získá se

aa) v případě, že D značí skupinu

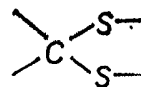


derivát 2(R)-heptyloxycyklopentanu obecného vzorce IX

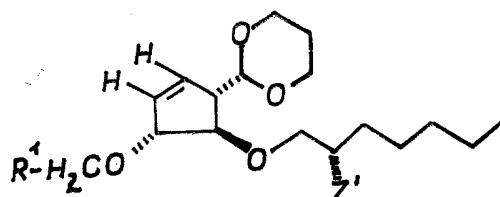


ve kterém

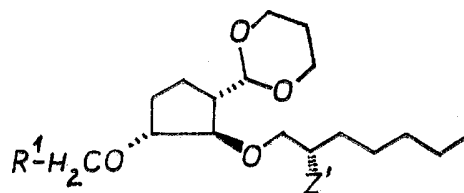
Z' a R<sup>1</sup> mají shora uvedený význam a ab) v případě, že D značí skupinu vzorce



získá se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce V, která po desulfuraci Raneyovým niklem, při teplotě varu reakční směsi, poskytne směs neizolovaných produktů obecných vzorců



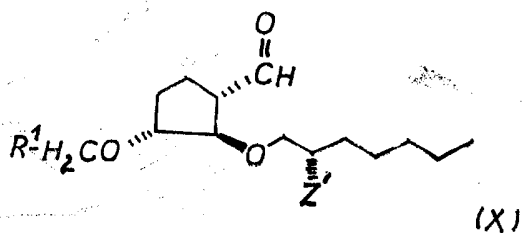
+



ve kterých

Z' a R<sup>1</sup> mají shora uvedený význam; tato směs se dále hydrogenuje při atmosférickém tlaku v přítomnosti Adamsova platínového katalyzátoru (kysličník platičitý připravený z kyseliny chloroplatické) a získá se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce IX.

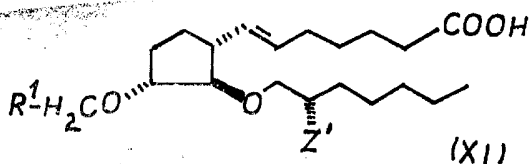
b) Hydrolýzou sloučeniny obecného vzorce IX v přítomnosti vhodné kyseliny, například kyseliny trifluoroctové nebo kyseliny mravenčí, se získá 2(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce X



ve kterém

Z' a R¹ mají shora uvedený význam.

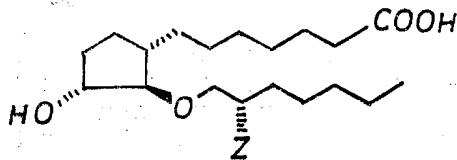
c) Posléze uvedená sloučenina obecného vzorce X se uvede za podmínek Wittigovy reakce, v inertní atmosféře, do reakce s dianiontem (5-karboxypentyl)trifenylfosfoniumbromidu, výhodně při teplotě místnosti a ve vhodném bezvodém rozpouštědle, například v ethyletheru nebo dimethylsulfoxidu, a získá se 1(S)-(6-karboxy-1-hexenyl)-2(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce XI



ve kterém

Z' a R¹ mají shora uvedený význam.

d) Skupiny chránící hydroxylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce XI se odstraní hydrogenolýzou v přítomnosti platiny na aktivním uhlí nebo paládía na aktivním uhlí jako katalyzátoru, výhodně při teplotě místnosti a ve vhodném prostředí, například ve směsi kyseliny octové s ethanolom, a získá se 1(S)-(6-karboxyhexyl)-2(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce



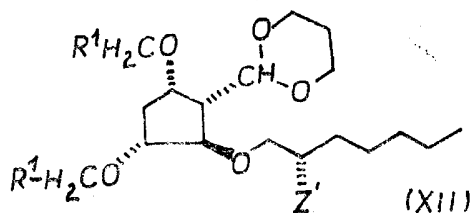
ve kterém

Z má stejný význam jak bylo uvedeno výše, a který je žadáním 13-oxaprostaglandinem obecného vzorce I.

3. Syntéza sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X značí hydroxylovou skupinu, X¹ značí atom vodíku a Z představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu

Uvedené sloučeniny lze připravit za použití derivátů 2(S)-formylpropylenacetal-3-

[R]-heptyloxycyklopentanu obecného vzorce XII

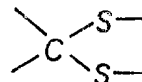


ve kterém

Z' a R¹ mají shora uvedený význam, jako výchozích látek. Zmíněné sloučeniny lze připravovat následujícími postupy:

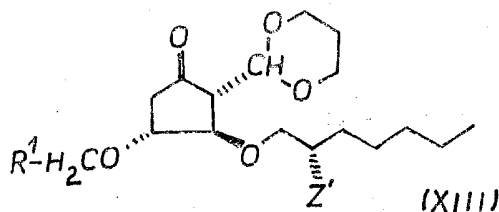
Buď se

a) Sloučenina obecného vzorce III, ve kterém D značí skupinu vzorce



uvede do reakce s n-halogenpentanem způsobem popsaným výše v oddílu 1a) a získá se sloučenina obecného vzorce V;

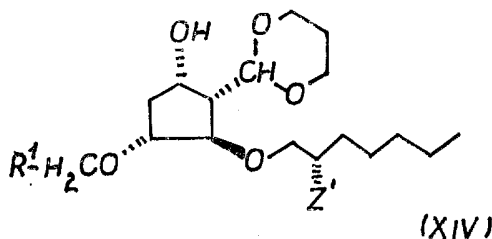
b) ze sloučeniny obecného vzorce V se odstraní thioacetalová chránící skupina působením chloridu rtuťnatého ve vhodném rozpouštědle, jako v acetonu, a v přítomnosti etherátu fluoridu boritého a získá se 1-oxo-3(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce XIII



ve kterém

Z' a R¹ mají shora uvedený význam;

c) redukcí ketonické funkce v posléze uvedené sloučenině za použití tri-sek.butylborohydridu lithného jako redukčního činidla se získá derivát 3(R)-heptyloxycyklopentanolu obecného vzorce XIV



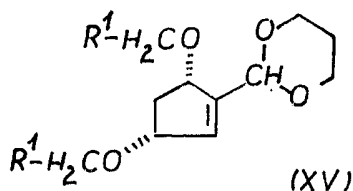
ve kterém

$Z'$  a  $R^1$  mají shora uvedený význam;

d) volná hydroxylová skupina v posléze uvedené sloučenině se chrání tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce XIV uvede do reakce s bromidem vzorce  $R-Br$ , ve kterém  $R$  má shora uvedený význam a výhodně značí benzylovou skupinu, v přítomnosti hydridu sodného a ve vhodném aprotickém rozpouštědle a získá se derivát 3(R)-heptyloxycyklopentanu, který odpovídá sloučenině obecného vzorce XII

Nebo se

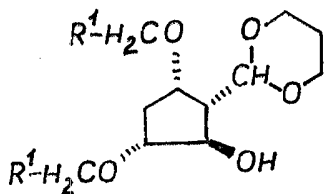
a) chrání volná hydroxylová skupina v synthonu D působením bromidu obecného vzorce  $R-Br$ , ve kterém  $R$  má shora uvedený význam a výhodně značí benzylovou skupinu, v přítomnosti hydridu alkaličného kovu, například hydridu sodného, výhodně při  $0^\circ\text{C}$  a ve vhodném aprotickém rozpouštědle, například v  $N,N$ -dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, a získá se derivát 2-formylpropylenacetal-2-cyklopentenu obecného vzorce XV



ve kterém

$R^1$  má shora uvedený význam;

b) sloučenina obecného vzorce XV se uvede do reakce s hydridem boritým způsobem popsaným výše u synthonu B nebo F a získá se derivát 2(S)-formylpropylenacetal-3(R)-hydroxycyklopentanu obecného vzorce XVI



XVI

ve kterém

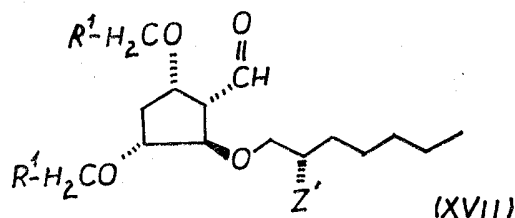
$R^1$  má shora uvedený význam;

c) posléze uvedená sloučenina obecného vzorce XVI se uvede do reakce s derivátem n-halogenheptanu způsobem popsaným

výše v oddílu 1a) a získá se derivát 2(S)-formylpropylenacetalcyklopentanu, který odpovídá sloučenině obecného vzorce XII.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce XII se poté podrobí následujícím reakcím:

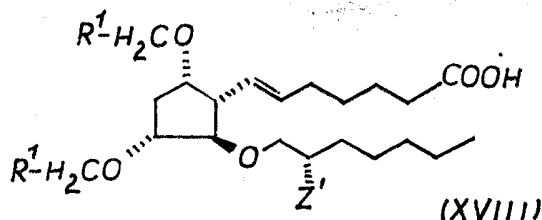
a) Hydrolýzou v přítomnosti vhodné kyseliny, například kyseliny trifluoroctové, se získá derivát 2(S)-formylcyklopentanu obecného vzorce XVII



ve kterém

$Z'$  a  $R^1$  mají shora uvedený význam.

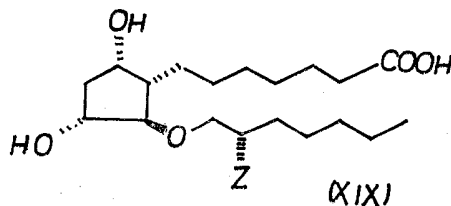
b) Sloučenina obecného vzorce XVII se uvede za podmínek Wittigovy reakce, v inertní atmosféře, do reakce s dianiontem (5-karboxypentyl)trifenylfosfoniumbromidu, při teplotě místnosti a ve vhodném bezvodém rozpouštědle, například v ethyletheru, a získá se derivát 2(S)-(6-karboxy-1-hexenyl)cyklopentanu obecného vzorce XVIII



ve kterém

$Z'$  a  $R^1$  mají shora uvedený význam.

c) Chránicí skupiny na hydroxylových skupinách ve sloučenině obecného vzorce XVIII se odstraní hydrogenolýzou za použití platiny na aktivním uhlí nebo paládía na aktivním uhlí jako katalyzátoru, výhodně při teplotě místnosti a ve vhodném prostředí, například ve směsi kyseliny octové s ethanolom, a získá se 2(S)-(6-karboxyhexyl)-3(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce XIX



ve kterém

Z značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu, který je žadáným 13-oxaprostaglandinem obecného vzorce I.

Pokud se týká farmaceuticky vhodných solí heteroprostaglandinů obecného vzorce I, lze je připravovat klasickým způsobem, výhodně reakcí kyseliny obecného vzorce I s příslušným hydroxidem alkalického kovu, například s hydroxidem sodným.

Pokud se týká derivátů halogenpentanu obecného vzorce IV, ve kterém Z' značí skupinu vzorce —OR, lze je získávat z (S)-(-)-heptan-1,2-diolu způsobem popsáným K. Morim v časopisu *Arg. Biol. Chem.* 40, 1617 (1976). Při tomto postupu se výchozí diol trityluje za vzniku 1-O-tritylderivátu a volná 2-hydroxylová skupina se pak chrání reakcí s bromidem vzorce R—Br, ve kterém R má shora uvedený význam a výhodně značí benzylovou skupinu; 1-O-Tritylová chránič skupina se pak odstraní a takto vzniklá volná hydroxylová skupina se substituje za použití obvyklých metod atomem halogenu, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém Z' značí shora uvedenou skupinu vzorce —OR.

Farmakologické vlastnosti 13-oxaprostaglandinů obecného vzorce I byly hodnoceny následujícími testy:

Bronchodilatační účinnost látek byla stanovována měřením jejich relaxační účinnosti na izolované morčecí průdušnice, u kterých byla předem vyvolána kontrakce působením karcholu, tj. hydrochloridu karbamoylcholinu. Pro uvedený test byly spirálové proužky průdušnicové tkáně o šířce asi 3 mm vloženy do živného prostředí a pak bylo kontinuálně zaznamenáváno isometrické napětí uvedených morčecích průdušnicových preparátů. Na každý preparát bylo aplikováno počáteční napětí 0,08 N. Po klidové periodě 60 minut byly vyvolány submaximální kontrakce přidáním karcholu do lázně. Když se smršťovací reakce preparátu staly reprodukovatelnými, byla do lázně přidána kyselina 11(R)-hydroxy-13-oxaprostanová obecného vzorce I, a to buď v době, kdy karcholem vyvolaná kontrakce byla ve svém maximu, takže se hodnotila relaxační účinnost testované látky, nebo v době, kdy preparát byl úplně relaxován, takže se hodnotil vliv testované kyseliny na základní tonus.

Za uvedených podmínek vyvolávala kyselina 11(R)-hydroxy-13-oxaprostanová mírný pokles základního tonusu morčecího tracheálního preparátu. Amplituda poklesu závisela na dávce použitého derivátu kyseliny prostanové.

Dále byl nalezen mírný delaxační účinek kyseliny 11(R)-hydroxy-13-oxaprostanové v koncentracích asi  $10^{-5}$  a  $4 \cdot 10^{-5}$  mol na preparáty smrštěné působením karcholu v koncentraci  $8 \cdot 10^{-8}$ . Bylo rovněž zjištěno, že uvedený relaxační účinek není podobný

$\beta$ 2-adrenoreceptorovému stimulačnímu účinku, neboť v přítomnosti  $10^{-5}$  propranololu se relaxační účinek testovaných látek v žádném pokusu nezměnil.

Inhibiční účinnost na agregaci krevních destiček byla stanovována in vitro na citrátované lidské plazmě za použití trombinu jako agregančního činidla.

Agregace destiček byla prováděna po inkubaci frakce krevní plazmy bohaté na destičky po dobu 20 minut při teplotě místnosti v přítomnosti  $5 \mu\text{l}$  roztoku kyseliny 11-(R)-hydroxy-13-oxaprostanové obecného vzorce I v dimethylsulfoxidu v koncentraci 1 mg/ml. Kontrolní vzorky byly inkubovány podobným způsobem v přítomnosti  $5 \mu\text{l}$  dimethylsulfoxidu. Vzorky určené k titraci tromboxanu B<sub>2</sub> byly odebrány po 3 minutách agregace za použití 0,4 U/ml trombinu v přítomnosti 100  $\mu\text{g/ml}$  indometacinu a 100  $\mu\text{g/ml}$  imidazolu (100  $\mu\text{l}$  na 400  $\mu\text{l}$  frakce plazmy bohaté na destičky). Poté byl stanoven tromboxan B<sub>2</sub>. V přítomnosti testované látky byl v tomto testu nalezen tromboxan B<sub>2</sub> v množství 857  $\mu\text{g/ml}$ . Tím bylo prokázáno, že v přítomnosti oxaprostaglandinu obecného vzorce I došlo k 77% poklesu tromboxanu B<sub>2</sub> a ke 47% inhibici agregace krevních destiček.

Terapeutické prostředky obsahující jako účinnou látku 13-oxaprostaglandiny obecného vzorce I lze vyrábět v kterékoliv formě pro jejich podávání v humánní a veterinární terapii. Pro usnadnění podávání lze zmíněné přípravky vyrábět ve formě jednotlivých dávek vhodných pro zamyšlený způsob aplikace, například ve formě lisovaných tablet pro perlinguální podávání, pilulek, prášků, tobolek, sirupů a emulzí pro orální podávání, suspenzí pro orální nebo aerosolové podávání, čípků pro rektální podávání, nebo ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí pro parenterální podávání.

Zmíněné terapeutické přípravky lze vyrábět známými pracovními technikami smícháním alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I s vhodným ředidlem nebo excipientem a pak, je-li třeba, zpracováním získané směsi do žadané aplikační formy. Jako vhodných ředidel a excipientů lze používat například destilované vody, ethanolu, tuku, stearanu hořečnatého, škrobů, cukrů a kakaového másla.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji.

#### Příklad 1

Kyselina 11(R)-hydroxy-13-oxaprostanová (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X, X<sup>1</sup> a Z značí atomy vodíku)

a) 1(S)-Formylpropylenacetal-2(R)-hydroxy-3(R)-benzyloxycyklopentan (sloučenina obecného vzorce III, ve kterém D značí





a R<sup>1</sup> značí fenylovou skupinu)

V tříhrdlé baňce se v atmosféře dusíku nebo argonu rozpustí 1,5 g synthonu F ve 20 ml čerstvě předestilovaného tetrahydrofuranu. Roztok se ochladí na 0 °C a přidají se 2 ekvivalenty - M komerčního roztoku hydridu boritého v tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá stát při 0 °C a pak 15 minut při teplotě místnosti a pak se provede oxidace reakčního produktu. Za tím účelem se nejprve rozloží přebytek diboranu přidáním při 0 °C, po kapkách, 1 ml vody, a pak se ke směsi přidá 1,5 ml 3 N roztoku hydroxidu sodného a 3 ml peroxidu vodíku. Reakční směs se nechá stát 4 hodiny, pak se přidá uhlíčitán draselný, směs se zředí ethyletherem a etherická fáze se oddekanuje. Etherický roztok se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouští se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt poskytne po rozdělení preparativní tenkovrstevnou chromatografií 0,950 g žádaného alkoholu (jedn isomer) a 0,190 g výchozí látky.

Uvedeným způsobem se získá žádaná sloučenina vzorce III.

Elementární analýza:

Pro C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (mol. hmot. 278,348)

vypočteno:

69,04 % C, 7,96 % H;

nalezeno:

68,85 % C, 7,94 % H.

Optická otáčivost:

$[\alpha]_D = +5^\circ$  [c = 7,5 mg/ml]

b) 1(S)-Formylpropylenacetal-2(R)-heptyloxy-3(R)-benzyloxycyklopentan (sloučenina obecného vzorce IX, ve kterém Z' značí atom vodíku a R<sup>1</sup> značí fenyl)

Roztok 0,390 g sloučeniny vzorce III získané shora popsaným způsobem v 10 ml N,N-dimethylformamidu se při 0 °C, v atmosféře dusíku, přidá k 0,600 g olejové suspenze hydridu sodného. Po skončení vývoje vodíku se ke směsi přidá 0,7 ml n-jodheptanu a teplota se nechá vystoupit na teplotu místnosti. Za dvě hodiny je reakce skončena. Reakční směs se ochladí na 0 °C, zředí dichlormethanem a přebytek hydridu se opatrně rozloží přidáním methanolu.

Roztok se nalije do ledového nasyceného roztoku chloridu sodného, produkt se vyjme do dichlormethanu, organický podíl se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouští se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek poskytne po rozdělení preparativní

tenkovrstevnou chromatografií 0,350 g žádaného etheru.

Uvedeným způsobem se získá žádaná sloučenina vzorce IX.

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +5^\circ$  (v chloroformu, c = 1 % hmot./obj.)

Elementární analýza:

Pro C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (mol. hmot. 376,537)

vypočteno:

73,26 % C, 9,63 % H;

nalezeno:

73,18 % C, 9,62 % H.

Stejným způsobem se dá připravit 1(S)-formylpropylenacetal-2(R)-[2(S)-benzyloxyheptyloxy]-3(R)-benzyloxycyklopentan.

Elementární analýza:

Pro C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (mol. hmot. 470,650)

vypočteno:

74,00 % C, 8,99 % H;

nalezeno:

73,96 % C, 8,95 % H.

c) 1(S)-Formyl-2(R)-heptyloxy-3(R)-benzyloxycyklopentan (sloučenina obecného vzorce X, ve kterém Z' značí atom vodíku a R<sup>1</sup> značí fenyl)

V 5 ml bezvodého chloroformu se v atmosféře dusíku rozpustí 0,740 g sloučeniny vzorce IX připravené shora uvedeným způsobem a k roztoku se přidá 20 ml 80% kyseliny mravenčí. Průběh reakce se sleduje tenkovrstevnou chromatografií za použití chloroformu jako vyvíjecí soustavy. Po 24 hodinách se přidá dalších 10 ml kyseliny mravenčí a reakční směs se nechá stát pod dusíkem ještě 24 hodin. Roztok se ochladí, přidá se hydrogenuhlíčitán sodný na pH 4 a směs se nalije do ledové vody nasycené chloridem sodným. Produkt se vyjme do dichlormethanu, organický podíl se promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitánu sodného do neutrální reakce a pak vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouští se oddestilují v barevné baňce. Získá se 0,630 g žádané sloučeniny vzorce X ve formě čiré olejovité kapaliny.

IČ spektrum:

pás při 1705 cm<sup>-1</sup>,

Hmotové spektrum:

M<sup>+</sup> = 318.

Stejným způsobem se připraví 1(S)-formyl-2(R)-[2(S)-benzyloxyheptyloxy]-3(R)-benzyloxycyklopentan:

Hmotové spektrum:  
 $M^{+} = 424$ .

d) 1(S)-(6-karboxy-1-hexenyl)-2(R)-heptyloxy-3(R)-benzyloxycyklopentan (sloučenina obecného vzorce XI, ve kterém Z' značí atom vodíku a R<sup>1</sup> značí fenyl)

K 0,940 g hydridu sodného se přidá 19,6 mililitru čerstvě předestilovaného dimethylsulfoxidu a směs se zahřívá 1 hodinu na 70 °C. Vzniklý roztok methylsulfinylmethidu sodného, který je šedozeleně zbarvený, se přenesse do tříhrdlé baňky obsahující 4,48 g [5-karboxypentyl]trifenylfosfoniumbromidu a směs, která se ihned zbarví červeně, se ponechá stát v atmosféře argonu jednu hodinu při teplotě místnosti. Poté se k roztoku ylidu pomalu přikape 0,624 g sloučeniny vzorce X získané shora uvedeným způsobem, rozpuštěné v atmosféře argonu v 19 ml dimethylsulfoxidu. Reakční směs se nechá stát asi 8 hodin při teplotě místnosti, pak se nalije do ledové vody obsahující trochu hydrogenuhlčitanu sodného a baňka se vypláchne směsí ethyletheru s petroletherem 1:1. Vodný podíl se oddělí, okyselí kyselinou šťavelovou na pH 3 a směs se vytřepe čtyřikrát ethyletherem. Etherické extrakty se spojí, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaná surová směs se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu s petroletherem v poměru 1:1 jako elučního činidla.

Tímto způsobem se získá žádaná sloučenina vzorce XI ve výtěžku 33 %.

Optická otáčivost:  
 $[\alpha]_D = -45^\circ$  (v chloroformu, c = 0,35 % hmot./obj.)

Elementární analýza:  
 Pro C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub> (mol. hmot. 416,606)

vypočteno:  
 74,95 % C, 9,68 % H;

nalezeno:  
 75,17 % C, 9,70 % H.

Hmotové spektrum:  
 $M^{+} = 416$ .

Stejným postupem lze připravit 1(S)-(6-karboxy-1-hexenyl)-2(R)-[2(S)-benzyloxyheptyloxy]-3(R)-benzyloxycyklopentan.

Elementární analýza:  
 Pro C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> (mol. hmot. 510,715)

vypočteno:  
 75,25 % C, 9,07 % H;

nalezeno:  
 75,19 % C, 9,00 % H.

Hmotové spektrum:  
 $M^{+} = 510$ .

e) 11(R)-Hydroxy-13-oxaprostanová kyselina

Sloučenina vzorce XI připravená shora uvedeným způsobem se rozpustí ve směsi kyseliny octové s ethanolem 1:1, přidá se 10% paládium na uhlí a směs se hydrogenuje v aparatuře podle Parra. Po 48 hodinách se reakční směs zfiltruje přes filtrační papír značky Whatmann a produkt se čistí sloupcovou chromatografií.

Uvedeným způsobem se získá kyselina 11-(R)-hydroxy-13-oxaprostanová ve výtěžku 90 %.

Optická otáčivost:  
 $[\alpha]_D = +19^\circ$  (v chloroformu, c = 0,73 %, hmot./obj.)

Elementární analýza:  
 Pro C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (mol. hmot. 328,497)

vypočteno:  
 69,47 % C, 11,04 % H;

nalezeno:  
 69,54 % C, 10,97 % H.

Hmotové spektrum:  
 $M^{+} = 328$ .

Stejným způsobem lze připravit kyselinu 11(R)-hydroxy-13-oxa-15(S)-hydroxyprostanovou.

Elementární analýza:  
 Pro C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> (mol. hmot. 344,492)

vypočteno:  
 66,24 % C, 10,53 % H;

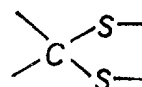
nalezeno:  
 66,18 % C, 10,60 % H.

Hmotové spektrum:  
 $M^{+} = 344$ .

#### Příklad 2

Kyselina 11(R)-hydroxy-13-oxaprostanová

a) 2(S)-formylpropylenacetal-3(R)-hydroxy-4(R)-benzyloxycyklopentanonethylenedithioacetal (sloučenina obecného vzorce III, ve kterém D značí skupinu vzorce



a R<sup>1</sup> značí fenyl)

V 50ml tříhrdlé baňce se v atmosféře dusíku rozpustí 0,700 g synthonu B, asi v 5 ml

čerstvě predestilovaného tetrahydrofuranu. K roztoku se při 0 °C v atmosféře dusíku přidá injekční stříkačkou pomalu 10 ml komerčního 1 M roztoku hydridu boritého (BH<sub>3</sub>) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá stát za uvádění mírného proudu dusíku do reakční baňky asi 15 hodin při teplotě místnosti. Takto připravený boran se pak oxiduje. Za tím účelem se přebytek hydridu rozloží pomalým přidáním vody (asi 2 ml) při 0 °C. Pak se při stejné teplotě přidá 2 ml 3 N roztoku hydroxidu sodného a 2 ml 30% peroxidu vodíku a produkt se oxiduje po dobu 4 hodin. Reakční směs se zředí dichlormethanem, nalije do ledové vody nasycené chloridem amonným a produkt se vyjme do dichlormethanu. Organický podíl se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Olejovitý odparek, který obsahuje něco výchozí sloučeniny, se dělí preparativní tenkovrstevnou chromatografií v rozpouštědlovém systému ethylether — petrolether 1 : 1, izoluje se produkt o nižší hodnotě R<sub>F</sub>.

Uvedeným způsobem se získá žádaná sloučenina vzorce III ve formě bezbarvé olejovité kapaliny; výtěžek 35 %.

Optická otáčivost:

$[\alpha]_D = -40^\circ$  (v CDCl<sub>3</sub>,  $c = 1,27$  % hmot./obj.).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>/TMS):

|                 |      |      |      |
|-----------------|------|------|------|
| číslo C:        | 1    | 2    | 3    |
| $\delta$ (ppm): | 66,3 | 60,6 | 79   |
| číslo C:        | 7    | 8    | 9    |
| $\delta$ (ppm): | 66,8 | 25,7 | 40,7 |

Hmotové spektrum:

$M^+ = 368$ .

b) 2(S)-Formylpropylenacetal-3(R)-heptyloxy-4(R)-benzyloxycyklopentanonethylenedithioacetal (sloučenina obecného vzorce V, ve kterém Z' značí atom vodíku a R<sup>1</sup> značí fenyl)

Roztok 0,1 g sloučeniny vzorce III, získané shora uvedeným postupem, v 5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá v atmosféře dusíku k suspenzi 0,04 g hydridu sodného v 5 ml N,N-dimethylformamidu. Po skončení vývoje vodíku se vnese 0,7 g n-jodheptanu a reakční směs se nechá stát při teplotě místnosti za sledování průběhu tenkovrstevnou chromatografií (rozpuštědlová soustava ethylether — petrolether 1 : 1). Když je reakce skončena, ochladí se reakční směs na 0 °C, zředí se 10 ml dichlormethanu a přebytek hydridu se rozloží opatrným přidáním methanolu. Roztok se pak nalije do

Elementární analýza:

Pro C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (mol. hmot. 368,52)

vypočteno:

58,66 % C, 6,56 % H;

nalezeno:

58,99 % C, 6,74 % H.

<sup>1</sup>H NMR spektrum (při 250 MHz, v CDCl<sub>3</sub>/TMS/):

| $\delta$ (ppm) | poloha H                               |
|----------------|----------------------------------------|
| 1,4            | H <sub>(8c)</sub>                      |
| 2,1            | H <sub>(8a)</sub>                      |
| 2,37           | H <sub>(5a)</sub> + H <sub>(2)</sub>   |
| 2,6            | H <sub>(5b)</sub>                      |
| 2,9            | OH (zmizí po přidání D <sub>2</sub> O) |
| 3,21           | 2H <sub>(9)</sub> + 2H <sub>(9')</sub> |
| 3,82           | H <sub>(7c)</sub> + H <sub>(7c')</sub> |
| 3,95           | H <sub>(3)</sub>                       |
| 5              | H <sub>(6)</sub>                       |
| 5,18           | H <sub>(7a)</sub> + H <sub>(7a')</sub> |
| 5,28           | H <sub>(4)</sub>                       |
| 5,6            | CH <sub>2</sub> (10)                   |
| 7,35           | fenyl                                  |

ledové vody nasycené chloridem sodným, produkt se vyjme do methylenchloridu, organický podíl se promyje třikrát vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný olejovitý produkt se dělí preparativní tenkovrstevnou chromatografií v rozpouštědlové soustavě ethylether — petrolether 1 : 1.

Uvedeným způsobem se získá žádaná sloučenina vzorce V ve formě bezbarvé olejovité kapaliny; výtěžek 60 %.

Elementární analýza:

Pro C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (mol. hmot. 466,71)

vypočteno:

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

nalezeno:

64,42 % C, 8,05 % H, 13,86 % S.

Hmotové spektrum:

$M^+ = 466$ .

<sup>13</sup>C NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>/TMS):

|          |      |      |      |      |      |       |      |      |
|----------|------|------|------|------|------|-------|------|------|
| číslo 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 |
| číslo C: | 8    | 9    | 9'   | 10   | 11   | 12    | 13   | 14   |
| δ (ppm): | 26   | 39   | 38,5 | 70,8 | 29,7 | 317   | 29   | 25,5 |
| číslo C: | 15   | 16   | 17   |      |      |       |      |      |
| δ (ppm): | 22,5 | 13   | 71,6 |      |      |       |      |      |

<sup>1</sup>H NMR (při 250 MHz):

| δ (ppm) | poloha H                                                                        |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 0,9     | CH <sub>3</sub> (17)                                                            |
| 1,27    | CH <sub>2</sub> (13-14-15-16)                                                   |
| 1,55    | CH <sub>2</sub> (12) + H <sub>(8e)</sub>                                        |
| 2,1     | H <sub>(8a)</sub>                                                               |
| 2,4     | H <sub>(2)</sub> + 2H <sub>(5)</sub>                                            |
| 3,2     | 2 /H <sub>(9)</sub> + H <sub>(9')</sub>                                         |
| 3,5     | CH <sub>2</sub> (11)                                                            |
| 3,8     | H <sub>(7e)</sub> + H <sub>(7e')</sub>                                          |
| 4,1     | H <sub>(7a)</sub> + H <sub>(7a')</sub> , H <sub>(3)</sub> , H <sub>(4)</sub>    |
| 4,6     | CH <sub>2</sub> (10)                                                            |
| 4,95    | H <sub>(6)</sub> (dublet) J /H <sub>(6)</sub> — H <sub>(2)</sub> / =<br>= 10 Hz |
| 7,34    | fenyl.                                                                          |

c) 1(S)-Formylpropylenacetal-2(R)-heptyloxy-3(R)-benzyloxyklopentan (sloučenina obecného vzorce IX, ve kterém Z' značí atom vodíku a R<sup>1</sup> značí fenylovou skupinu)

Roztok 0,1 g sloučeniny vzorce V připravené shora uvedeným způsobem v ethanolu se zahřívá v přítomnosti Raneyova niklu asi 15 hodin k varu pod zpětným chladičem. Re-

<sup>13</sup>C NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>/TMS):

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

<sup>1</sup>H NMR spektrum (při 250 MHz):

| δ (ppm) | poloha H                                                                       |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 7,35    | fenyl                                                                          |
| 4,55    | benzyl                                                                         |
| 4,45    | H <sub>(6)</sub> (dublet) J /H <sub>(6)</sub> — H <sub>(2)</sub> / =<br>= 6 Hz |
| 4,15    | H <sub>(7e)</sub>                                                              |
| 3,75    | H <sub>(2)</sub> , H <sub>(3)</sub> , H <sub>(7a)</sub>                        |
| 3,80    | multiplet O—CH <sub>2</sub> (9) (v po-<br>bočném řetězci)                      |
| 2,05    | H <sub>(1)</sub> + H <sub>(8a)</sub>                                           |
| 1,7     | 2H <sub>(1)</sub> + 2H <sub>(5)</sub> + H <sub>(8e)</sub> (komplex-<br>ní)     |
| 1,45    | CH <sub>2</sub> (10)                                                           |
| 1,3     | CH <sub>2</sub> (11-12-13-14)                                                  |
| 0,9     | CH <sub>3</sub> (15).                                                          |

akční směs se zfiltruje přes Celit a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný produkt je podle <sup>13</sup>C NMR spektra a <sup>1</sup>H NMR spektra směsí dvou látek, z nichž jedna je nenasycená. Uvedená směs se proto hydrogenuje v přítomnosti Adamsova katalyzátoru za atmosférického tlaku a získá se jedna jediná sloučenina.

Uvedeným způsobem se připraví sloučenina vzorce III; výtěžek 67 %.

Optická otáčivost:

$$[\alpha]_D = +5^\circ \text{ (v chloroformu, } c = 10 \text{ mg/ml).}$$

Hmotové spektrum:

$$M^+ = 376.$$

Elementární analýza:

Pro C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (mol. hmot. 376,537)

vypočteno:

73,36 % C, 9,63 % H;

nalezeno:

73,18 % C, 9,62 % H.

d) 1(S)-Formyl-2(R)-heptyloxy-3(R)-benzyloxyklopentan (sloučenina obecného vzorce X, ve kterém R<sup>1</sup> značí fenylovou skupinu)

K roztoku 0,115 g sloučeniny vzorce IX připravené shora uvedeným postupem v 5 mililitrech chloroformu se při teplotě 0 °C přidají 3 ml 50% vodného roztoku kyseliny trifluoroctové a reakční směs se nechá stát 36 hodin při teplotě místnosti. K roztoku se přidá dichlormethan, směs se zneutralizuje hydrogenuhlíčanem sodným, zfiltruje a filtrát se vytřepe vodou. Vodný podíl se extrahuje dichlormethanem, organické podíly se spojí, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný odparek obsahuje 50 procent žádaného aldehydu a 40 % výchozí látky. Aldehyd se oddělí preparativní

tenkovrstevnou chromatografií v rozpouštědlové soustavě chloroform. Uvedeným způsobem se získá sloučenina vzorce X.

Hmotové spektrum:

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

$^1\text{H}$  NMR spektrum (při 60 MHz):

Dublet aldehydického protonu při 9,2 ppm.

e) 1(S)-[6-Karboxy-1-hexenyl]-2(R)-heptyloxy-3(R)-benzyloxycyklopentan (sloučenina obecného vzorce XI, ve kterém Z' značí atom vodíku)

Uvedená sloučenina se připraví způsobem popsaným výše v příkladu 1.

f) Kyselina 11(R)-hydroxy-13-oxaprostanová

Tato sloučenina se připraví způsobem popsaným výše v příkladu 1.

#### Příklad 3

Kyselina 9(S)-hydroxy-11(R)-hydroxy-13-oxaprostanová

a) 1(S)-Benzyloxy-2-formylpropylenacetal-4(R)-benzyloxy-2-cyklopenten (sloučenina obecného vzorce XV, ve kterém  $R^1$  značí fenylovou skupinu)

K 0,187 g hydridu sodného se přidají 3 ml N,N-dimethylformamidu a teplota se sníží na 0 °C. Za uvedené teploty v atmosféře dusíku se pak přidá 0,690 g synthonu D, předem rozpuštěného v 15 ml N,N-dimethylformamidu a 0,637 (1,5 ekvivalentu) benzylbromidu. Průběh reakce se sleduje tenkovrstevnou chromatografií v rozpouštědlové soustavě chloroform — ethylether 3:1. Po 3 hodinách stání při teplotě místnosti se reakční směs ochladí a přebytek hydridu se rozloží opatrným přidáním methanolu. Reakční roztok se přidá po kapkách do ledové vody a produkt se vyjme do dichlormethanu. Organický podíl se vysuší síranem sodným, směs se zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje.

Uvedeným způsobem se získá žádaná sloučenina vzorce XV ve formě bezbarvé olejovité kapaliny ve výtěžku 90 %.

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +46^\circ$  (v chloroformu,  $c = 1,17$  procenta hmot./obj.).

Elementární analýza:

Pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (mol. hmot. 366,461)

vypočteno:

75,38 % C, 7,15 % H;

nalezeno:

75,35 % C, 7,18 % H.

Hmotové spektrum:

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

b) 1(S)-Benzyloxy-2(S)-formylpropylenacetal-3(R)-hydroxy-4(R)-benzyloxycyklopentan (sloučenina obecného vzorce XVI, ve kterém  $R^1$  značí fenyl)

Celá následující reakce se provede v atmosféře dusíku a v aparatuře předem vysušené při 150 °C.

K roztoku 3,7 g sloučeniny vzorce XV připravené shora uvedeným způsobem v 50 ml čerstvě předestilovaného tetrahydrofuranu se při 0 °C, po kapkách, přidá 1 ekvivalent komerčního 1 M roztoku hydridu boritého v tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá stát 2 hodiny při 0 °C a pak přes noc při teplotě místnosti. Přebytek hydridu se rozloží při 0 °C pomalým přidáním minimálního množství vody. Poté se provede oxidace vzniklého meziproductu na alkohol přidáním, při 0 °C, 2 ml 6 N roztoku hydroxidu sodného a 1,8 ml 30% peroxidu vodíku. Reakční směs se nechá stát 4 hodiny při teplotě místnosti, pak se přidá uhlíčitá draselná, směs se zfiltruje a podíl na filtru se bohatě promyje ethyletherem. Etherický podíl se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje a rozpouštědla se oddestilují. Surový alkohol se překrystalizuje z vodného ethanolu a získané matečné louhy se dělí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu s petroletherem v poměru 1:2 k eluci látek.

Uvedeným způsobem se získá žádaná sloučenina vzorce XVI v celkovém výtěžku 45 %. T. t. 76 až 77 °C (ze směsi ethanolu s vodou),  $[\alpha]_D = +48^\circ$  (v chloroformu,  $c = 0,83$  % hmot./obj.).

Elementární analýza:

Pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$  (mol. hmot. 384,477)

vypočteno:

71,85 % C, 7,34 % H;

nalezeno:

71,86 % C, 7,33 % H.

c) 1(S)-Benzyloxy-2(S)-formylpropylenacetal-3(R)-heptyloxy-4(R)-benzyloxycyklopentan (sloučenina obecného vzorce XII, ve kterém Z' značí atom vodíku a  $R^1$  značí fenylovou skupinu)

Do tříhrdlé baňky se v dusíkové atmosféře vnesou 3 ekvivalenty olejové suspenze hydridu sodného. Po promytí suspenze suchým hexanem se přidá 5 ml N,N-dimethylformamidu, teplota směsi se sníží na 0 °C a přidá se roztok 1 g sloučeniny vzorce XVI, připravené shora uvedeným způsobem v 15

mililitrech N,N-dimethylformamidu. Po skončení vývoje vodíku se přidá 1,4 ml n-jodheptanu (mol, hmot. 229, h. = 1,37). Směs se nechá stát asi 8 hodin při teplotě místnosti, pak se ochladí na 0 °C, zředí dichlormethanem a přebytek hydridu se rozloží opatrným přidáním methanolu. Roztok se nalije do ledové vody nasycené chloridem sodným, produkt se vyjme do dichlormethanu a roztok se vysuší bezvodým síranem sodným. Po oddestilování rozpouštědla se surový produkt čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetátu s petroletherem v poměru 1:2 k eluci látek.

Uvedeným způsobem se získá žádaná sloučenina vzorce XII ve formě bezbarvé olejovité kapaliny; výtěžek 75 %.

Elementární analýza:

Pro  $C_{30}H_{42}O_5$  (mol. hmot. 482,66)

vypočteno:

74,65 % C, 8,77 % H;

nalezeno:

74,59 % C, 8,82 % H.

Optická otáčivost:

$[\alpha]_D = 0^\circ$  (v chloroformu, c = 1,7 % hmot./obj.).

Stejným způsobem se připraví 1(S)-benzyloxy-2(S)-formylpropylenacetal-3(R)-[2-(S)-benzyloxyheptyloxy]-4(R)-benzyloxy-cyklopentan:

Elementární analýza:

Pro  $C_{36}H_{48}O_6$  (mol. hmot. 576,774)

vypočteno:

74,96 % C, 8,38 % H;

nalezeno:

74,89 % C, 8,40 % H.

d) 1(S)-Benzyloxy-2(S)-formyl-3(R)-heptyloxy-4(R)-benzyloxycyklopentan (sloučenina obecného vzorce XVII, ve kterém Z' značí atom vodíku a R<sup>1</sup> značí fenylovou skupinu)

K 0,085 g (0,176 mmol) sloučeniny vzorce XII získané shora uvedeným způsobem se v atmosféře argonu přidá 1,5 ml 80% vodné kyseliny mravenčí a reakční směs se nechá stát asi 8 hodin při teplotě místnosti. Roztok se zředí suchým dichlormethanem a pH se upraví hydrogenuhličitánem sodným na hodnotu asi 4. Směs se převáží do bezvodého chloroformu, promyje vodou do neutrálního pH, roztok se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje a rozpouštědla se oddestilují.

Uvedeným způsobem se získá 0,063 g žádané sloučeniny vzorce XVII ve formě ole-

jovité kapaliny, která se při uložení barví žlutě. Výtěžek 90 %.

IČ spektrum:

skupina CHO při 1720 cm<sup>-1</sup>.

Elementární analýza:

Pro  $C_{27}H_{36}O_4$  (mol. hmot. 424,581)

vypočteno:

76,38 % C, 8,54 % H;

nalezeno:

75,98 % C, 8,49 % H.

Stejným způsobem se připraví 1(S)-benzyloxy-2(S)-formyl-3(R)-[2(S)-benzyloxyheptyloxy]-4(R)-benzyloxycyklopentan:

Elementární analýza:

Pro  $C_{34}H_{42}O_5$  (mol. hmot. 530,705)

vypočteno:

76,94 % C, 7,97 % H;

nalezeno:

77,0 % C, 8,01 % H.

e) 1(S)-Benzyloxy-2(S)-[6-barboxy-1-hexenyl]-3(R)-heptyloxy-4(R)-benzyloxycyklopentan (sloučenina obecného vzorce XVIII, ve kterém Z' značí atom vodíku a R<sup>1</sup> značí fenylovou skupinu)

Uvedená sloučenina se připraví způsobem popsaným výše v příkladu 1:

Elementární analýza:

Pro  $C_{33}H_{46}O_5$  (mol. hmot. 522,726)

vypočteno:

75,82 % C, 8,87 % H;

nalezeno:

75,60 % C, 8,91 % H.

Stejným způsobem se připraví 1(S)-benzyloxy-2(S)-[6-karboxy-1-hexenyl]-3(R)-[2(S)-benzyloxyheptyloxy]-4(R)-benzyloxycyklopentan:

Elementární analýza:

Pro  $C_{40}H_{52}O_6$  (mol. hmot. 628,85)

vypočteno:

76,39 % C, 8,35 % H;

nalezeno:

76,10 % C, 8,39 % H.

f) Kyselina 9(S)-hydroxy-11(R)-hydroxy-13-oxaprostanová

Uvedená sloučenina se připraví způsobem popsaným výše v příkladu 1:

Elementární analýza:

Pro  $C_{19}H_{36}O_5$  (mol. hmot. 344,492)

vypočteno:

66,24 % C, 10,53 % H;

nalezeno:

65,95 % C, 10,80 % H.

Hmotové spektrum:

$M^{+} = 344$ .

Stejným způsobem se připraví kyselina  
9[S]-hydroxy-11(R)-hydroxy-13-oxa-15(S)-  
-hydroxyprostanová:

Elementární analýza:

Pro  $C_{19}H_{36}O_6$  (mol. hmot. 360,491)

vypočteno:

63,30 % C, 10,06 % H;

nalezeno:

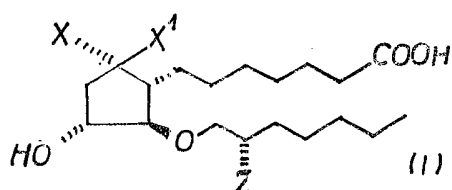
63,33 % C, 9,85 % H.

Hmotové spektrum:

$M^{+} = 360$ .

# PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 11-hydroxy-13-oxaprostaglandinu obecného vzorce I



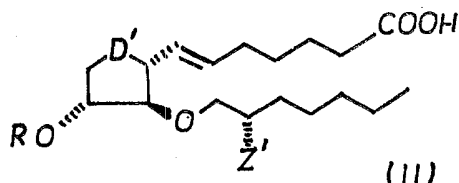
ve kterém

X značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

$X'$  značí atom vodíku, nebo

X a  $X'$  společně s atomem uhlíku, na kterém jsou vázány, tvoří karbonylovou skupinu, a

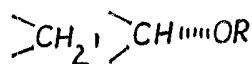
Z značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu, a jejich farmaceuticky vhodných solí s alkalickými kovy, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



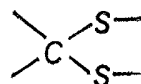
ve kterém

R značí chránicí skupinu hydroxylové skupiny vzorce  $-CH_2R^1$ , ve kterém  $R^1$  představuje fenyl, popřípadě substituovaný methylovou skupinou, nebo benzyl, popřípadě substituovaný v jádře methylovou skupinou,

$D'$  značí skupinu

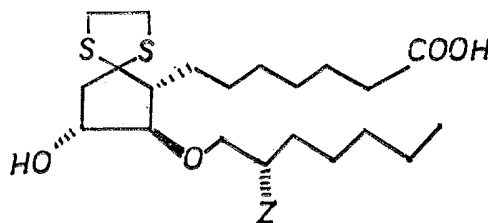


nebo



příčemž R má shora uvedený význam, a

$Z'$  značí atom vodíku nebo skupinu vzorce  $-OR$ , ve kterém R má shora uvedený význam, hydrogenolyzuje v přítomnosti platiny na aktivním uhlí nebo paládía na aktivním uhlí, při teplotě místnosti a v prostředí kyseliny octové a ethanolu, na žádané 11-hydroxy-13-oxaprostaglandiny ve formě volných kyselin obecného vzorce I, ve kterém X značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a  $X'$  a Z mají shora uvedený význam, popřípadě na (6-karboxyhexyl)-3(R)-heptyloxyderivát obecného vzorce



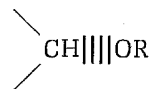
ve kterém

Z má shora uvedený význam, který se zbaví thioacetalové chránicí skupiny působením chloridu rtuťnatého v prostředí organického rozpouštědla, s výhodou acetonu, a v přítomnosti etherátu fluoridu boritého a získá se žádaný 11-hydroxy-13-oxaprostaglandin ve formě volné kyseliny obecného vzorce I, ve kterém X a  $X'$  společně s atomem uhlíku, na kterém jsou vázány, značí karbonylovou skupinu a Z má shora uvedený význam, a takto získaná volná kyselina se popřípadě uvede dále do reakce s příslušným hydroxidem alkalického kovu za vzniku jejich farmaceuticky vhodných solí s alkalickým kovem.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě 11-hydroxy-13-oxaprostaglandinů obecného vzorce I, ve kterém X a X<sup>1</sup> značí jednotlivě atom vodíku a Z značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se hydrogenolyzuje sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, v němž D' znamená skupinu —CH<sub>2</sub>— a R a Z' mají shora uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě 11-hydroxy-13-oxaprostaglandinů obecného vzorce I, ve kterém X značí hydroxyskupinu, X<sup>1</sup>

značí atom vodíku a Z značí atom vodíku nebo hydroxyskupinu, vyznačující se tím, že se hydrogenolyzuje sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, v němž D' značí skupinu



a R a Z' mají shora uvedený význam.