

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235329

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 13 07 83
(21) (PV 5301-83)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 13 07 82
(P 32 26 550.6) Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 08 84
(45) Vydáno 15 01 87

(51) Int. Cl.³

C 07 C 59/13
(C 07 C 59/13,
69/635, 103/737)
//C 07 C 177/00
//A 61 K 31/557

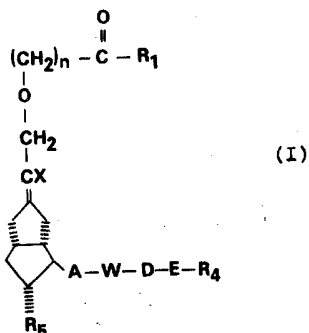
(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

SKUBALLA WERNER dr., RADÚCHEL BERND dr., VORBRÜGGEN HEIMUT prof.,
ZÁPADNÍ BERLÍN, (Západní Berlín), CASALS-STENZEL JORGE dr., MAINZ,
MANNESMANN GERDA dr., KOLÍN (NSR), SCHILLINGER EKKEHARDT dr.,
TOWN MICHAEL HAROLD dr., ZÁPADNÍ BERLÍN, (Západní Berlín)
SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN, (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů 3-oxa-6a-karbaprostaglandinu I₂

Způsob výroby derivátů 3-oxa-6a-karba-
prostaglandinu I₂ obecného vzorce I



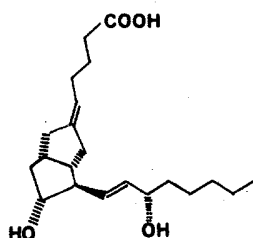
zesterifikovaná karboxylová skupina zmý-
delní nebo se karboxylová skupina převede
v amid nebo reakcí s fyziologicky vhodnou
záseďou v sůl.

a v případě, že R₁ znamená atom vodíku,
jejich soli s fyziologicky vhodnými záse-
ďami, přičemž se sloučenina obecného vzor-
ce II éterifikuje, popřípadě po chránění
přítomných hydroxylových skupin, halogen-
ketalem obecného vzorce III v přítomnosti
záseďy a vzniklý ketal se rozštěpí ky-
selinou,

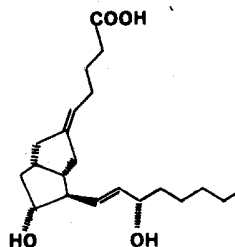
a popřípadě se pak v libovolném pořadí
vzniklé isomery od sebe oddělí a/nebo se
chráněné hydroxylové skupiny uvolní a/nebo
se volné hydroxylové skupiny zesterifikují
nebo zeterifikují a/nebo se aldehydová sku-
pina zoxiduje a/nebo se vzniklá volná karbo-
xylová skupina zesterifikuje a/nebo se

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 3-oxa-6a-karbaprostaglandinů I_2 , jakož i jejich solí s fyziologicky vhodnými zásadami. Nových sloučenin lze výhodně použít jako léčiv.

V DOS č. 2 845 770, 2 900 352, 2 902 442, 2 904 655, 2 909 088, 3 048 906 a 2 912 409 se popisují analogy (5E)- a (5Z)-6a-karbaprostaglandinu I_2 . Názvosloví sloučenin připravených způsobem podle vynálezu spočívá na návrhu Mortona a Brokows (J. Org. Chem., **44**, str. 2 280 /1979/). Při syntéze těchto sloučenin vznikají vždy dva isomery vzhledem k dvojné vazbě. Oba isomery tohoto prototypu jsou znázorněny těmito strukturálními vzorci:



(5E)-6a-karbaprostaglandin I_2

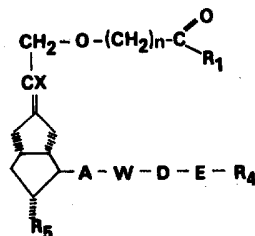


(5Z)-6a-karbaprostaglandin I_2

Z velmi obsáhlého stavu techniky prostaglandinů a jejich analogů je známo, že tato skupina sloučenin je pro své biologické a farmakologické vlastnosti vhodná jako léčiva pro savce včetně člověka. Použití těchto sloučenin jako léčiv naráží však na obtíže, poněvadž vykazují pro terapeutické účely příliš krátkou dobu působení. Účelem veškerých změn jejich struktury je, prodloužit dobu jejich účinku a selektivitu jejich účinnosti zvýšit.

Nyní bylo zjištěno, že homologizací horního řetězce 3-oxa-karbaprostaglandinů je možno docílit delší doby účinku, větší selektivitu a lepší účinnosti. Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu působí na snížení krevního tlaku a mají bronchodilatační účinek. Kromě toho jsou vhodné pro vasodilataci, inhibici shlukování trombocytů a sekrece žaludeční kyseliny.

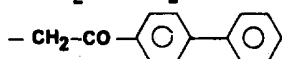
V užším smyslu se vynález týká způsobu výroby derivátů karbaprostaglandinu I_2 obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo zbytek OR_2 , kde R_2 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek.



R_1 znamená zbytek NHR_3 , kde R_3 znamená vodík nebo 2,3-dihydroxypropylovou skupinu,

n znamená 3 nebo 2,

X znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

A znamená skupinu $-CH_2-CH_2-$, trans $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$,

W znamená volnou nebo funkčně přeměněnou skupinu $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$

nebo volnou nebo funkčně přeměněnou hydroxymetylenovou skupinu, přičemž hydroxylová skupina může být vázána v poloze alfa nebo beta,

D znamená skupinu $\begin{array}{c} -\text{C}-\text{CH}_2- \\ \swarrow \quad \searrow \\ (\text{CH}_2)_m \end{array}$ nebo přímou či rozvětvenou alkýlenovou skupinu s 1 až 5

atomy uhlíku,

m znamená 1, 2 nebo 3,

E znamená přímou vazbu, skupinu $-\text{C}=\text{C}-$ nebo skupinu $-\text{CR}_6=\text{CR}_7$, kde každý ze symbolů R_6 a R_7 , které se od sebe liší, znamená atom vodíku nebo alkýlovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R_4 znamená alkýlovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_5 znamená volnou nebo funkčně přeměněnou hydroxylovou skupinu, a

v případě, že R_2 znamená atom vodíku, jejich solí s fyziologicky vhodnými zásadami.

Sloučeniny obecného vzorce I existují jak v podobě isomeru (5E), tak i jako isomer (5Z).

Jako alkýlové skupiny ve významu symbolu R_2 přicházejí v úvahu přímé nebo rozvětvené alkýlové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například metylová, etylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová a terc.butylová skupina.

Hydroxylové skupiny ve významu symbolů R_5 a W mohou být funkčně přeměněné, například éterifikováním nebo esterifikováním, přičemž volné nebo přeměněné hydroxylové skupiny ve významu symbolu W mohou být vázány v poloze alfa nebo beta; výhodné jsou volné hydroxylové skupiny.

Jako éterové a acylové zbytky přicházejí v úvahu odborníkům známé zbytky, například tetrahydropyranylový, alfa-etoxyetylový, tetrahydrofuranový, trimetylsilylový, dimethyl-terc.butylsilylový a tribenzylsilylový zbytek. Jako acylové zbytky přicházejí v úvahu zejména acetylový, propionyllový, butyrylový a benzoylový zbytek.

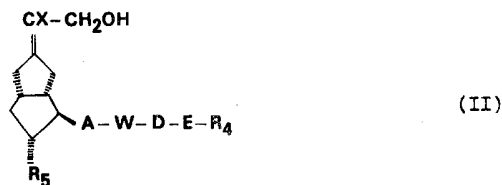
Jako alkýlové skupiny ve významu symbolu R_4 přicházejí v úvahu přímé a rozvětvené alkýlové zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako příklad je možno uvést metylovou, etylovou, propylovou, butylovou, isobutylovou a terc.butylovou skupinu.

Jako alkýlenová skupina ve významu symbolu D přicházejí v úvahu přímé nebo rozvětvené alkýlenové zbytky s 1 až 5 atomy uhlíku. Jako příklad lze uvést metylénový, etylénový, 1,2-propylenový, etyletylénový, trimetylénový, tetrametylénový, pentametylénový, 1-metyl-tetrametylénový a 1-metyltrimetylénový zbytek.

Alkylóvými skupinami ve významu symbolů R_6 a R_7 jsou přímé nebo rozvětvené alkýlové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku. Jako příklad je možno uvést metylovou, etylovou, propylovou, butylovou, isobutylovou, terc.butylovou a pentylovou skupinu.

K tvorbě solí s volnou kyselinou obecného vzorce I ($\text{R}_2 = \text{H}$) jsou vhodné anorganické a organické zásady, jako jsou odborníkům známy pro tvorbu fyziologicky vhodných solí. Jako příklad je možno uvést hydroxidy alkalických kovů, například hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je hydroxid vápenatý, dále amoniak, aminy, například etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metylglukamin, morfolin, tris-(hydroxymethyl)methylamid atd.

Způsob podle vynálezu k výrobě derivátů 3-oxa-6a-karbaprostaglandinu I₂ obecného vzorce I se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

X, R₄, R₅, A, W, D a E mají výše uvedený význam, éterifikuje, popřípadě po chránění přítomných hydroxylových skupin, halogenketalem obecného vzorce III



kde

hal znamená atom chloru, bromu nebo jodu a každý ze symbolů R₈ a R₉ znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo R₈ a R₉ znamenají společně kruhotvornou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku a

n má výše uvedený význam,

v přítomnosti zásady a vzniklý ketel se rozštěpí kyselinou,

a popřípadě se pak v libovolném pořadí vzniklé isomery od sebe oddělí a/nebo se chráněné hydroxylové skupiny uvolní a/nebo se volné hydroxylové skupiny zesterifikují nebo zéterifikují a/nebo se aldehydová skupina oxiduje a/nebo se vzniklá volná karboxylová skupina esterifikuje a/nebo se esterifikovaná karboxylová skupina zmýdelní nebo se karboxylová skupina převede v amidovou skupinu nebo reakcí s fyziologicky vhodnou zásadou v sůl.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s halogenketalem obecného vzorce III se provádí při teplotě 0 až 100 °C, s výhodou 10 až 80 °C, v aprotickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, například v dimetylsulfoxidu, dimetylformamidu, tetrahydrofuranu atd. Jako zásady přicházejí v úvahu takové, jež jsou odborníkům známy pro éterifikaci, například hydrid sodíku, kalium-terc.butylát, butyllitium atd.

Štěpení ketalové skupiny, vedoucí ke vzniku sloučenin obecného vzorce I, které navazuje na éterifikaci, se provádí známými postupy. Například se štěpení ketalové skupiny provádí ve vodném roztoku organické kyseliny, jako například kyseliny octové, propionové aj., nebo ve vodném roztoku anorganické kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové. Ke zlepšení rozpustnosti se účelně přidává inertní organické rozpouštědlo mísící se s vodou. Vhodnými organickými rozpouštědly jsou například alkoholy, jako metanol a etanol, a étery, jako dimetoxetan, dioxan a tetrahydrofuran. Výhodně se používá tetrahydrofuranu. Štěpení ketalové skupiny se s výhodou provádí při teplotě 20 až 80 °C.

Oxidace aldehydové skupiny se provádí známými postupy. Jako oxidační činidla mohou sloužit například pyridiniumdichromát (Tetrahedron Letters, 1979 str. 399), Jonesovo reaktivní činidlo (J. Chem. Soc., 1953, str. 2 555) nebo soustava platina/kyslík (Adv. in Carbohydrate Chem., 17, str. 169 /1962/).

Oxidace pyridiniumdichromátem se provádí při teplotě 0 až 100 °C, s výhodou 20 až 40 °C, v rozpouštědle inertním vůči použitému oxidačnímu činidlu, například v dimetylformamidu.

Oxidace Jonesovým činidlem se provádí při teplotě -40 až +40 °C, s výhodou při 0 až 30 °C, v acetonu jakožto rozpouštědle. Oxidace soustavou platina/kyslík se provádí při teplotě 0 až 60 °C, s výhodou 20 až 40 °C, v rozpouštědle inertním vůči použitému oxidačnímu činidlu, jako například v etylacetátu.

Zmydelnění esterů karbacyklinu se provádí známými postupy, například použitím zásaditých katalyzátorů.

Esterová skupina OR_2 ve významu symbolu R_1 , v níž R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, se zavádí známými postupy. Například se karboxylové sloučeniny nechají reagovat s diazouhlovodíky. Esterifikace použitím diazouhlovodíků se provádí například tak, že se roztok diazouhlovodíku v inertním rozpouštědle, s výhodou v dietyléteru, smísí s karboxylovou sloučeninou ve stejném nebo jiném inertním rozpouštědle, například v metylénchloridu. Po skončení reakce trvající 1 až 30 minut se rozpouštědlo odstraní a vzniklý ester se obvyklým způsobem přečistí. Diezoalkany jsou buď známe nebo je lze připravit známými postupy (Org. Reactions, sv. 8, str. 389 až 394 /1954/).

Zavádění esterové skupiny $-OR_2$ ve významu symbolu R_1 , v níž R_2 znamená skupinu vzorce $-CH_2-CO-C_6H_4-C_6H_5$, se provádí známými postupy. Například se nechají reagovat karboxylové sloučeniny a příslušné arylhydroxylové sloučeniny s dicyklohexylkerbodiimidem v inertním rozpouštědle v přítomnosti vhodné zásady, například pyridinu nebo triethylaminu. Jako rozpouštědlo lze použít metylénchloridu, etylénchloridu, chloroformu, etylacetátu, tetrahydrofuranu, s výhodou chloroformu. Reakce se provádí při teplotě -30 až +50 °C, s výhodou při +10 °C.

Zavedení esterové skupiny $-OR_2$ na místo symbolu R_1 lze dosáhnout i reakcí karboxylátového aniontu s příslušným alkylhalogenidem nebo omega-halogenketonem ($hal-CH_2-C(=O)-ar$),

$$\begin{array}{c} \parallel \\ O \end{array}$$

kde ar znamená difenylový zbytek, které mohou být substituovány elkoxy skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo chlorem nebo bromem.

Deriváty karbaprostaglandinu I_2 obecného vzorce I, kde R_1 znamená hydroxylovou skupinu ($R_2 = H$), je možno převést neutralizací vhodným množstvím příslušných anorganických zásad v soli. Například se rozpouštěním příslušných kyselin ve vodě, která obsahuje stechiometrické množství zásady, získá se odpaření vody nebo po přidání rozpouštědla mísitelného s vodou, například alkoholu nebo acetonu, příslušná tuhá anorganická sůl.

Příprava aminových solí se provádí obvyklým způsobem. Za tím účelem se karbacyklinová kyselina například rozpustí ve vhodném rozpouštědle, jako je etanol, aceton, dietyléter nebo benzen, a ke vzniklému roztoku se přidá alespoň stechiometrické množství aminu. Přitom se sůl vyloučí obvykle v tuhé podobě nebo se izoluje běžným způsobem odpařením rozpouštědla.

Funkční přeměna volných hydroxylových skupin se provádí známými postupy. K zavedení éterových ochranných skupin se reakce provádí například s dihydropyranem v metylénchloridu nebo chloroformu za použití kyselého kondenzačního činidla, jako je například kyselina p-toluensulfonová. Dihydropyran se použije v nadbytku, s výhodou ve čtyřnásobném až desetinásobném množství než je teoreticky potřebné. Při teplotě 0 až 30 °C je reakce skončena zpravidla po 15 až 30 minutách.

Zavádění acylových skupin jakožto ochranných skupin se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce I nechá známým způsobem reagovat s derivátem karboxylové kyseliny, např. s jejím chloridem nebo anhydridem apod.

Uvolnění funkčně přeměněné hydroxylové skupiny ze vzniku sloučenin obecného vzorce I se provádí známými postupy. Například se éterová ochranná skupina odštěpí ve vodném roztoku organické kyseliny, jako je například kyselina octová, propionová aj. nebo ve vodném roztoku anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková. Ke zlepšení rozpustnosti se účelně přidává inertní organické rozpouštědlo mísitelné s vodou. Vhodnými organickými rozpouštědly jsou například alkoholy, jako je metanol a etanol, a étery, jako je dimetoxetan, dioxan a tetrahydrofuran. S výhodou se používá tetrahydrofuranu. Odštěpení se výhodně provádí při teplotě 20 až 80 °C.

Odštěpení silyéterových ochranných skupin se provádí například tetrabutylamonium-fluoridem. Jako rozpouštědla jsou vhodná například tetrahydrofuran, dietyléter, dioxan, metylénchlorid apod. Odštěpení se s výhodou provádí při teplotě 0 až 80 °C.

Zmýdelnění acylových skupin se provádí například uhličitany nebo hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin v alkoholu nebo ve vodném roztoku alkoholu. Jako alkoholy přicházejí v úvahu alifatické alkoholy, s výhodou metanol, etanol, butanol atd., zejména metanol. Z uhličitánů a hydroxidů alkalických kovů je možno uvést draselné a sodné soli, výhodné však jsou draselné soli. Z uhličitánů a hydroxidů kovů alkalických zemin jsou vhodné například uhličitany vápenatý, hydroxid vápenatý a uhličitany barnatý. Reakce se provádí při teplotě -10 až +70 °C, s výhodou při 25 °C.

Zavádění amidové skupiny HNR_3 ve významu symbolu R_1 se provádí známými postupy. Karboxylové kyseliny obecného vzorce I ($\text{R}_2 = \text{H}$) se nejprve převedou v přítomnosti terciárního aminu, jako je například triethylamin, působením isobutylesteru kyseliny chlorovodíkové ve směsí anhydrid. Reakce směšeného anhydridu s alkalickou solí příslušného amidu nebo s amoniskem ($\text{R}_3 = \text{H}$) se provádí v inertním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, jako je například tetrahydrofuran, dimetoxetan, dimethylformamid, triamid kyseliny hexametylfosforečné, při teplotách -30 až +60 °C, s výhodou při 0 až 30 °C.

Další možnost, jak zavést amidovou skupinu HNR_3 na místo symbolu R_1 , spočívá v reakci 1-karboxylové kyseliny obecného vzorce I ($\text{R}_2 = \text{H}$), v níž jsou volné hydroxylové skupiny popřípadě přechodně chráněny, se sloučeninami obecného vzorce IV



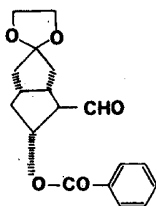
kde

R_3 má výše uvedený význam.

Reakce sloučeniny obecného vzorce I ($\text{R}_1 = \text{OH}$) s isokyanátem obecného vzorce IV se provádí popřípadě za přídavku terciárního aminu, jako je například triethylamin nebo pyridin. Reakci lze provádět bez rozpouštědla nebo v inertním rozpouštědle, s výhodou v acetonitrilu, tetrahydrofuranu, acetonu, dimethylacetamidu, metylénchloridu, dietyléteru, toluenu, při teplotě -80 až 100 °C, s výhodou při 0 až 30 °C.

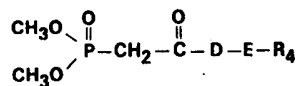
Jestliže výchozí látka obsahuje hydroxylové skupiny v prostanovém zbytku, pak reagují i tyto hydroxylové skupiny. Je-li účelem připravit finální sloučeniny obsahující volné hydroxylové skupiny v prostanovém zbytku, vychází se účelně z výchozích látek, v nichž jsou tyto hydroxylové skupiny přechodně chráněny s výhodou lehce odštěpitelnými esterovými nebo acylovými zbytky.

Sloučeniny obecného vzorce II, sloužící jako výchozí látky, je možno připravit například tak, že se známým způsobem nechá aldehyd obecného vzorce V (viz DOS č. 2 845 770)



(V)

reagovat s fosfonátem obecného vzorce VI

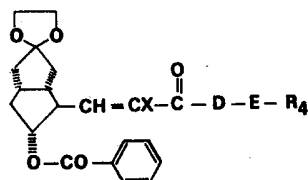


(VI),

kde

D, E a R_4 mají výše uvedený význam,

v přítomnosti deprotonačního činidla, jako je například hydrid sodíku nebo terc.butylát draselný, za vzniku ketonu obecného vzorce VII ($X = H$) nebo kromě toho v přítomnosti bromoanionového činidla, jako je například N-bromosukcinimid, za vzniku ketonu obecného vzorce VII



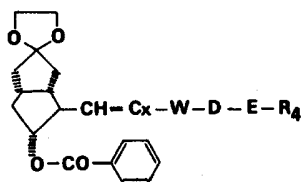
(VII),

kde

D, E a R_4 mají výše uvedený význam a

X znamená brom.

Po redukci ketoskupiny borhydridem zinku nebo borhydridem sodíku nebo po reakci s alkylmagnesiumbromidem nebo alkyllitiem a po následném rozdělení epimerů se získají sloučeniny obecného vzorce VIII

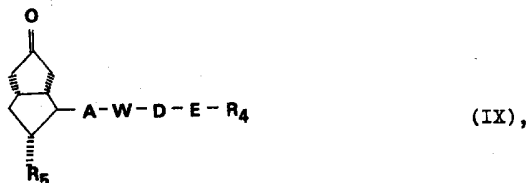


(VIII),

kde

W, D, E, X a R_4 mají výše uvedený význam.

Zmýdelněním esterové skupiny, například uhličitanem draselným v metanolu, a popřípadě hydrogenací dvojnás vazby nebo popřípadě eterifikováním dihydropyranem a následným odštěpením bromovodíku například terc.butylátem draselným v dimetylsulfoxidu, rozštěpením kyselou vodnou kyselinou octovou jakož popřípadě funkční přeměnou volných hydroxylových skupin, například eterifikací dihydropyranem se získá keton obecného vzorce IX



kde

A, W, D, E, R₄, a R₅ mají výše uvedený význam.

Po olefinizační reakci s trietylésterem kyseliny fosfonooctové nebo s trimetylésterem kyseliny fosfonooctové a po následné redukci litiumaluminiumhydridem se získají sloučeniny obecného vzorce II, isomerní vzhledem k dvojnás vazbě, které se pak popřípadě mohou od sebe oddělit.

Příprava fosfonátů obecného vzorce VI se provádí známým postupem reakcí aniontu dimetylésteru kyseliny metylfosfonové s esterem obecného vzorce X



kde

D, E, R₄ mají výše uvedeným význam a

R₈ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

který lze popřípadě připravit z příslušného esteru kyseliny malonové alkylací halogenidem obecného vzorce XI



kde

hal znamená chlor nebo brom a

E a R₄ mají výše uvedený význam,

a následnou dekarbalkoxylací. Ester obecného vzorce X je dostupný popřípadě i z karboxylové kyseliny obecného vzorce XII



kde

D má výše uvedený význam,

alkylací halogenidem obecného vzorce XI a následnou esterifikací.

Sloučeniny obecného vzorce III, použité jako výchozí látky, je možno připravit např. tak, že se o sobě známým způsobem redukuje ester omega-halogenkarboxylové kyseliny obecného vzorce XIII



kde

hal a n mají výše uvedený význam a

R_8 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

diisobutylaluminiumhydridem za vzniku příslušného aldehydu, načež se známým způsobem ketuluje alkoholem.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu působí snížení krevního tlaku a mají bronchodilatační účinek. Jsou rovněž vhodné pro inhibici shlukování trombocytů. Proto představují tyto nové deriváty karbacyklinu obecného vzorce I cenné farmaceutické účinné látky. Kromě toho vykazují při podobném spektru účinnosti, jaké mají příslušné prostaglandiny, vyšší specifickou a především podstatně déle trvající účinnost. V porovnání s prostaglandinem I_2 mají větší stabilitu. Vysoká tkáňová specifická účinnost těchto nových prostaglandinů se projevuje při zkoumání orgánů s hladkým svalstvem, jako je například ileum morčete nebo izolovaná trachea králíka, kde lze pozorovat podstatně nižší stimulaci než při aplikaci přírodních prostaglandinů typu E, A nebo F.

Nové analogy karbaprostaglandinu mají vlastnosti typické pro prostacyklin, jako je například snižování periferního arteriálního a koronárního vaskulárního odporu, inhibice shlukování trombocytů a rozpouštění shluků krevních destiček, ochrana buněk myokardu a tím snižování systemického krevního tlaku, aniž by se současně snižoval tepový objem a koronární prokrvení; léčení záchvatu mrtvice, profylaxe a terapie koronárních srdečních onemocnění, koronární trombózy, srdečního infarktu, onemocnění periferních tepen, arteriosklerózy a trombózy, profylaxe a terapie ischemických záchvatů centrální nervové soustavy, terapie šoku, inhibice bronchokonstrikcí, inhibice sekrece žaludeční kyseliny, ochrana buněk žaludeční a střevní sliznice, ochrana buněk jater a pankreatu, antialergické vlastnosti, snížení plicního vaskulárního odporu a plicního krevního tlaku, podpora prokrvení ledvin, použití místo Heparinu nebo jako pomocného prostředku při dialýze a hemofiltraci, uchovávání konzerv krevní plazmy, zejména konzerv krevních destiček, inhibice porodních stahů, léčení těhotenské toxicity, zvýšení prokrvení mozku atd. Kromě toho mají nové deriváty karbacyklinu, vyrobené způsobem podle vynálezu, antiproliferativní a protiprájmové vlastnosti. Karbaprostaglandinů podle vynálezu je možno používat i v kombinaci například s blokátory nebo diuretiky.

Denní dávka těchto sloučenin, podávají-li se lidským pacientům, činí 1 až 1 500 $\mu\text{g/kg}$. Jednotková dávka pro farmaceutický vhodný nosič činí 0,01 až 100 mg.

Při intravenózní injekci neuspáným hypertonickým krysám v dávkách 5, 20 a 100 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti vykazují sloučeniny podle vynálezu silný a déle trvající účinek snižující krevní tlak, než je účinek prostaglandinu E_2 a A_2 , aniž vyvolávají průjmy jako prostaglandin E_2 nebo srdeční erytmii jako prostaglandin A_2 .

Při intravenózní injekci narkotizovaným králíkům jeví sloučeniny podle vynálezu v porovnání s prostaglandiny E_2 , A_2 silnější a déle trvající snížení krevního tlaku, aniž ovlivňují jiné orgány s hladkým svalstvem nebo jejich funkci.

Pro parenterální aplikaci se používají sterilní, injikovatelné, vodné nebo olejové roztoky. Pro orální aplikaci jsou vhodné například tablety, dražé nebo tobolky.

Vynález popisuje proto i léčiva na bázi sloučenin obecného vzorce I a obvyklých pomocných látek a nosičů.

Účinné látky, vyrobené způsobem podle vynálezu, mají sloužit spolu s obvyklými pomocnými látkami, známými pro výrobu galenických léků, například k výrobě preparátů snižujících krevní tlak.

P ř í k l a d 1

(5E)-(16RS)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

K roztoku 700 mg 2-/(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyren-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyren-2-yloxy)okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu v 15 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá 77 mg 55% suspenze hydridu sodíku v minerálním oleji a směs se míchá v atmosféře argonu 30 minut při teplotě 24 °C. Pak se přikape roztok 1,15 g 2-(3-brompropyl)-1,3-dioxolanu v 7 ml tetrahydrofuranu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 21 hodin v atmosféře argonu. Po skončení zahřívání se směs zředí éterem, promyje vodou do neutrální reakce, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografováním zbytku na silikagelu se za použití směsi hexanu s éterem (7+3) získá 480 mg oxa-sloučeniny, která se míchá 16 hodin při teplotě 24 °C se 40 ml směsi kyseliny octové s vodou a tetrahydrofuranem (65+35+10). Pak se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Použitím směsi etylacetátu s hexanem (4+1) se získá 270 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum (CHCl₃): 3 600, 3 420 (široký, 2 970, 2 862, 2 730, 1 725, 1 603, 970 cm⁻¹).

2-(3-brompropyl)-1,3-dioxolan, použitý pro výše popsanou eterifikaci, se připraví takto:

K roztoku 9,6 g etylesteru kyseliny brommaselné ve 595 ml toluenu se pomalu při teplotě -70 °C přikape 50 ml 1,2 M roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu, směs se 15 minut míchá při teplotě -70 °C, načež se přikape 10 ml isopropylalkoholu a 25 ml vody. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se sfiltruje, filtrát se vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku při teplotě 25 °C. Zbytek se rozpustí v 500 ml toluenu, k roztoku se přidá 10 ml etylénglykolu a 100 mg kyseliny p-toluensulfonové a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem s odlučovačem vody. Poté se reakční směs zředí 500 ml éteru, protřepe nejprve 5% roztokem hydrogenuhlíčitenu sodného, pak třikrát vodou, organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku při teplotě 30 °C. Destilací zbytku za tlaku 80 Pa při teplotě 43 až 45 °C se získá 6,8 g 2-(3-brompropyl)-1,3-dioxolanu v podobě bezbarvé kapaliny.

P ř í k l a d 2

(5E)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

K roztoku 500 mg aldehydu, připravenému podle příkladu 1, v 5 ml pyridinu se přidají 2 ml anhydridu kyseliny octové a směs se nechá stát 18 hodin při teplotě místnosti. Pak se zahustí za sníženého tlaku, vzniklý 11,15-diacetát se rozpustí ve 25 ml acetonu a k roztoku se při teplotě 0 °C přikape 2,1 ml Jonesova činidla. Pak se směs 30 minut míchá při teplotě 0 °C, přidají se 2 ml isopropylalkoholu, směs se zředí éterem, protřepe vodou třikrát, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi hexanu s etylacetátem (1+1) se získá 410 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-

-dihomo-16-metyl-3-oxe-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I_2 -11,15-diacetátu v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 650, 3 400 (široký), 2 960, 1 730, 1 600, 1 245, 968 cm^{-1} .

K odštěpení ochranných skupin se 410 mg výše uvedeného 11,15-diacetátu míchá ve 20 ml metanolu 16 hodin při teplotě 24 °C s 520 mg uhlíčitany dreselného. Pak se reakční směs zehusťí za sníženého tlaku, okyslí 10% roztokem kyseliny citrónové na pH 4, extrahuje třikrát metylénchloridem, promyje dvakrát vodou, vysuší sírenem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi etylacetátu s kyselinou octovou (99,5+0,5). Tím se získá 305 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IR spektrum: 3 590, 3 420 (široký), 2 960, 2 930, 2 865, 1 720, 1 600, 970 cm^{-1} .

P ř í k l a d 3

(5Z)-(16RS)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-16-metyl-3-oxe-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I_2

Obdobným postupem jako v příkladu 1 se ze 320 mg 2-/(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyren-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okt-1-en-6-ynyl]-bicyklo-[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu získá 125 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 400 (široký), 2 965, 2 860, 2 730, 1 726, 1 602, 968 cm^{-1} .

P ř í k l a d 4

(5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxe-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I_2

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se ze 125 mg aldehydu, připraveného postupem z příkladu 3, získá 90 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxe-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I_2 -11,15-diacetátu. Po odštěpení ochranných skupin se získá 57 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 960, 2 866, 1 718, 1 600, 968 cm^{-1} .

P ř í k l a d 5

(5E)-(16RS)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-2-formyl-3-oxe-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I_2

Obdobným postupem jako v příkladu 1 se z 1,35 g 2-/(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)non-1-en-6-ynyl]-bicyklo-[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu získá 610 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarveného oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 967, 2 862, 2 731, 1 725, 1 601, 970 cm^{-1} .

Výchozí látka pro výše v záhlaví uvedenou sloučeninu se připraví takto:

5a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-etyléndioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-metylnon-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]-oktan

K suspenzi 1,46 g hydridu sodíku (55% suspenze v oleji) ve 130 ml dimetoxyéteru se při teplotě 0 °C přikape roztok 9,02 g dimetylésteru kyseliny 3-metyl-2-oxookt-5-ynyl-fosfonové v 67 ml dimetoxyetanu a směs se míchá jednu hodinu při teplotě 0 °C. Pak se při teplotě -20 °C přidá roztok 9,4 g (1R,5S,6R,7R)-3,3-etyléndioxy-7-benzoyloxy-6-formyl-bicyklo 3,3,0 oktanu ve 130 ml dimetoxyetanu, směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě -20 °C, načež se vlije do nasyceného roztoku chloridu amonného a třikrát extrahuje éterem. Organický extrakt se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografickým zbytkem na silikagelu se za použití směsi éteru s hexanem (1+1) získá 9,1 g alfa,beta-nenasyceného ketonu v podobě oleje.

K roztoku 9,1 g tohoto ketonu ve 300 ml metanolu se při teplotě -40 °C po částech přidá 5,2 g natriumborhydridu a směs se míchá jednu hodinu při teplotě -40 °C. Pak se zředí éterem, promyje vodou do neutrální reakce, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografickým na sloupci silikagelu za použití směsi éteru s hexanem se získá nejprve 3,9 g v záhlaví uvedená sloučenina (podle PG-názvisloví 15alfa-hydroxy) a jako polárnější složka 3,2 g isomerní 15beta-hydroxysloučeniny.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 942, 1 711, 1 603, 1 588, 1 276, 968, 947 cm⁻¹,

5b) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4-metylnon-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Směs 3,6 g alfa-alkoholu, připraveného postupem popsaným v příkladu 5a, a 1,4 g uhlíkatu draselného ve 120 ml metanolu se míchá 16 hodin v atmosféře argonu při teplotě místnosti. Pak se směs zahustí za sníženého tlaku, zředí éterem, promyje roztokem chloridu sodného do neutrální reakce, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se míchá 16 hodin při teplotě místnosti se 75 ml směsi kyseliny octové, vody a tetrahydrofuranu (65+35+10) a odpaří za sníženého tlaku. Po filtraci zbytku přes silikagel se za použití směsi etylacetátu s hexanem (7+3) získá 2,2 g ketonu v podobě oleje.

Roztok 2,2 g tohoto ketonu, 2,4 ml dihydropyranu a 23 mg kyseliny p-toluensulfonové v 75 ml metylchloridu se míchá při teplotě 0 °C 30 minut. Pak se zředí éterem, protřepe zředěným roztokem hydrogenuhlíčenému sodného, promyje vodou do neutrální reakce, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 3,4 g bis-tetrahydropyranyléteru, který se použije bez přečištění v dalším postupu.

IČ spektrum: 2 960, 2 865, 1 738, 970 cm⁻¹.

5c) 2-/(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)non-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etanol-1-ol

K roztoku 8,1 g trietylésteru kyseliny fosfonoctové ve 170 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá 3,5 g terc.butylátu draselného, směs se míchá 10 minut a pak se k ní přidá roztok 9 g ketonu, připraveného postupem z příkladu 5b, v 90 ml toluenu, načež se míchá v atmosféře argonu 16 hodin při teplotě místnosti. Poté se zředí 1 000 ml éteru, protřepe vodou do neutrální reakce, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přefiltruje přes silikagel za použití směsi hexanu s éterem (3+2). Při tom se získá 8,2 g nenasyceného esteru v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 2 950, 2 870, 1 700, 1 655, 968 cm⁻¹.

Ze smíchání se k roztoku 8 g výše připraveného esteru ve 280 ml éteru po částech přidá 2,2 g litiumaluminiumhydridu a směs se míchá 30 minut při teplotě 0 °C. Nadbytek tohoto činidla se rozruší přikapávaným etylacetátem, přidá se 12 ml vody, míchá se 2 hodiny při teplotě 22 °C, sfiltruje a odpeří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi éteru s hexanem (3+2). Jako méně polární sloučenina se získá 2,8 g 2-/(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-methyl-3-/tetrahydropyran-2-yloxy)non-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu a 4,2 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 430, 2 942, 2 863, 1 600, 972 cm⁻¹.

P ř í k l a d 6

(5E)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin-I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se ze 380 mg aldehydu, připraveného postupem z příkladu 5, získá 305 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15 diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 210 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 962, 2 865, 1 720, 1 601, 970 cm⁻¹.

P ř í k l a d 7

(5E)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-20-methyl-3-oxa-16,16-trimetylen-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 1 a 5 se z 0,9 g 2-/(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylénnol-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu (připraveného podle příkladu 5a až 5c z dimylesteru kyseliny 2-oxa-3,3-trimetylénnon-5-in-fosfonové) získá 0,4 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 400 (široký), 2 968, 2 864, 2 730, 1 725, 1 602, 970 cm⁻¹.

Výchozí látka pro výše v záhlaví uvedenou sloučeninu se připraví takto:

7a) 2-/(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylénnon-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-ol

Obdobným postupem jako v příkladu 5c se ze 3 g (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylénnon-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu po chromatografickém dělení isomerů jako méně polární sloučenina získá 470 mg 2-/(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylénnon-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu a 690 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 945, 2 862, 1 602, 972 cm⁻¹.

P ř í k l a d 8

(5E)-1a,1b-dihomo-20-metyl-3-oxa-16,16-trimetylén-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karba-prostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se ze 400 mg aldehydu, připraveného postupem z příkladu 7, získá 295 mg (5E)-1a,1b-dihomo-20-metyl-3-oxa-16,16-trimetylén-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 220 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 400 (široký), 2 960, 2 864, 1 721, 1 602, 970 cm⁻¹.

P ř í k l a d 9

(5E)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 1 a 5 se z 0,5 g 2-/(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okt-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu získá 0,28 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 965, 2 732, 1 724, 1 600, 970 cm⁻¹.

P ř í k l a d 10

(5E)-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,27 g aldehydu, připraveného postupem z příkladu 9, získá 180 mg (5E)-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu. Po odštěpení ochranných skupin se získá 120 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 962, 2 865, 1 720, 1 600, 971 cm⁻¹.

P ř í k l a d 11

(5E)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-3-oxa-16,16,20-trimetyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 1 a 5 se z 1,1 g 2-/(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)non-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/ethan-1-olu získá 0,6 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 420 (široký), 2 964, 2 730, 1 725, 1 602, 972 cm⁻¹.

P ř í k l a d 12

(5E)-1a,1b-dihomo-3-oxa-16,16,20-trimetyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,4 g aldehydu, připraveného postupem z příkladu 11, získá 0,3 g (5E)-1a,1b-dihomo-3-oxa-16,16,20-trimetyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 0,22 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 400 (široký), 2 964, 2 864, 1 721, 1 600, 972 cm⁻¹.

P ř í k l a d 13

(5E)-(16RS)-2-dekarboxy-18,19-didehydro-1a,1b-dihomo-16,19-dimetyl-2-formyl-3-oxa-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 1 a 5 se z 0,7 g 2-(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyren-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4,7-dimetyl-3-(tetrahydropyren-2-yloxy)okt-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu získá 0,4 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 966, 2 732, 1 725, 1 601, 972 cm⁻¹.

P ř í k l a d 14

(5E)-1a,1b-dihomo-16,19-dimetyl-18,19-didehydro-3-oxa-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,2 g aldehydu, připraveného postupem z příkladu 13, získá 0,14 g (5E)-1a,1b-dihomo-16,19-dimetyl-18,19-didehydro-3-oxa-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu. Po odštěpení ochranných skupin se získá 90 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 960, 2 860, 1 720, 1 601, 972 cm⁻¹.

P ř í k l a d 15

(5E)-(16RS)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-2-formyl-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 1 a 5 se z 0,6 g 2-(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyren-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyren-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/eten-1-olu získá 0,29 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 410 (široký), 2 966, 2 730, 2 225, 1 725 cm⁻¹.

Výchozí látka pro výše v záhlaví uvedenou sloučeninu se připraví takto:

15a) 2-(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyren-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyren-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-ol

Obdobným postupem jako v příkladu 5c se z 1,8 g (1R,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyren-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyren-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]-

-oktan-3-onu po chromatografickém dělení isomerů jako méně polární sloučenina získá 380 mg 2-/(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu a 610 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 945, 2 860, 2 225 cm^{-1} .

P ř í k l a d 16

(5E)-(16RS)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karba-prostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,4 g aldehydu, připraveného postupem z příkladu 15, získá 0,21 g (5E)-(16RS)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 150 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 960, 2 864, 2 226, 1 718 cm^{-1} .

P ř í k l a d 17

(5E)-(16RS)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 1 a 5 se z 0,8 g 2-/(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu získá 0,42 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 965, 2 732, 2 227, 1 724 cm^{-1} .

Výchozí látka pro výše v záhlaví uvedenou sloučeninu se připraví takto:

17a) 2-/(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-ol

Obdobným postupem jako v příkladu 5c se z 2,1 g (1R,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu po chromatografickém dělení isomerů jako méně polární sloučenina získá 450 mg 2-/(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu a 740 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 420 (široký), 2 947, 2 862, 2 223 cm^{-1} .

P ř í k l a d 18

(5E)-(16RS)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se ze 620 mg aldehydu, připraveného podle příkladu 17, získá 340 mg (5E)-(16RS)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetát.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 260 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 400 (široký), 2 962, 2 865, 2 225, 1 720 cm⁻¹.

P ř í k l a d 19

(5E)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-2-formyl-20-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimetylén-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 1 a 5 se z 0,41 g 2-(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylénnona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu získá 0,18 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 965, 2 732, 2 227, 1 724 cm⁻¹.

Výchozí látka pro výše v záhlaví uvedenou sloučeninu se připraví takto:

19a) 2-(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylénnona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-ol

Obdobným postupem jako v příkladu 5c se z 3,1 g (1R,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylénnona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu po chromatografickém dělení isomerů jako méně polární sloučenina získá 890 mg 2-(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3RS)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylén-nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/-etan-1-olu a 1,3 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 420 (široký), 2 945, 2 862, 2 226 cm⁻¹.

P ř í k l a d 20

(5E)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-20-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimetylén-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v př. 2 se z 0,42 g aldehydu, připraveného postupem z příkladu 19, získá 0,32 g (5E)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-20-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimetylén-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 210 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 963, 2 865, 2 225, 1 720 cm⁻¹.

P ř í k l a d 21

(5E)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 1 a 5 se z 0,9 g 2-(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu získá 0,47 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 966, 2 730, 2 225, 1 725 cm⁻¹.

Výchozí látka pro výše v záhlaví uvedenou sloučeninu se připraví takto:

21a) 2-(E)-(1D,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-ol

Obdobným postupem jako v příkladu 5c se z 2,5 g (1R,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu po chromatografickém dělení isomerů jako méně polární sloučenina získá 625 mg 2-(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu a 1,1 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 946, 2 865, 2 225 cm⁻¹.

P ř í k l a d 22

(5E)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,31 g aldehydu, připraveného postupem podle příkladu 21, získá 0,21 g (5E)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 0,14 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 964, 2 865, 2 225, 1 720 cm⁻¹.

P ř í k l a d 23

(5E)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimetyl-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 1 a 5 se z 0,8 g 2-(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/etan-1-olu získá 0,31 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 420 (široký), 2 965, 2 730, 2 226, 1 724 cm⁻¹.

Výchozí látka pro výše v záhlaví uvedenou sloučeninu se připraví takto:

23a) 2-/(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]okten-3-yliden/etan-1-ol

Obdobným postupem jako v příkladu 5c se z 1,3 g (1R,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]okten-3-onu po chromatografickém dělení isomerů jako méně polární sloučenina získá 300 mg 2-/(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]okten-3-yliden/etan-1-olu a 430 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 400 (široký), 2 945, 2 865, 2 225 cm^{-1} .

P ř í k l a d 24

(5E)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimetyl-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,16 g aldehydu, připraveného postupem z příkladu 23, získá 0,1 g (5E)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimetyl-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 60 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 965, 2 864, 2 224, 1 718 cm^{-1} .

P ř í k l a d 25

(3Z)-(16RS)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

K roztoku 420 mg 2-/(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okt-1-en-6-inyl]-bicyklo[3,3,0]okten-3-yliden/-2-fluoreten-1-olu v 8 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidejí 42 mg 55% suspenze hydridu sodíku v minerálním oleji a směs se míchá 30 minut při teplotě 24 °C v atmosféře argonu. Pak se přikape roztok 630 mg 2-(3-brompropyl)-1,3-dioxolanu v 8 ml tetrahydrofuranu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem v atmosféře argonu 20 hodin. Poté se zředí éterem, promyje vodou do neutrální reakce, vysuší sírenem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografováním zbytku na silikagelu se za použití směsi hexanu s éterem (3+2) získá 340 mg oxesloučeniny, která se pak míchá 16 hodin při teplotě 24 °C se 30 ml směsí kyseliny octové, vody a tetrahydrofuranu (65+35+10). Po odpaření za sníženého tlaku a po chromatografování zbytku na silikagelu se za použití směsi etylacetátu s hexanem (4+1) získá 280 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 420 (široký), 2 960, 2 930, 2 870, 2 730, 1 730, 1 603, 970 cm^{-1} .

P ř í k l a d 26

(5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karba-prostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se ze 205 mg aldehydu, připraveného postupem podle příkladu 25, získá 110 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 78 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

P ř í k l a d 27

(5Z)-(16RS)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 25 se ze 610 mg 2-/(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)non-1-en-6-ynyl]-bicyklo-[3,3,0]oktan-3-yliden/-2-fluoretan-1-olu získá 370 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 400 (široký), 2 963, 2 930, 2 868, 2 731, 1 630, 1 602, 971 cm⁻¹.

P ř í k l a d 28

(5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karba-prostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se ze 239 mg aldehydu, připraveného postupem z příkladu 27, získá 125 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 85 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 965, 2 930, 2 870, 1 720, 1 602, 970 cm⁻¹.

P ř í k l a d 29

(5Z)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-20-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimetylén-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 25 se ze 390 mg 2-/(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylénnon-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden/-2-fluoretan-1-olu získá 165 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 965, 2 931, 2 870, 2 730, 1 630, 1 601, 970 cm⁻¹.

P ř í k l a d 30

(5Z)-1a,1b-dihomo-5-fluor-20-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimetylén-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se ze 190 mg aldehydu, připraveného postupem z příkladu 29, získá 105 mg (5Z)-1a,1b-dihomo-5-fluor-20-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimetylén-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 70 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 965, 2 930, 2 870, 1 718, 1 602, 970 cm⁻¹.

P ř í k l a d 31

(5Z)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-5-fluor-2-formyl-2-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 25 se z 0,6 g 2-/(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okt-1-en-6-ynyl]-bicyklo-[3,3,0]okten-3-yliden/-2-fluoretan-1-olu získá 0,27 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 420 (široký), 2 966, 2 930, 2 868, 2 732, 1 730, 1 602, 971 cm⁻¹.

P ř í k l a d 32

(5Z)-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se ze 220 mg aldehydu, připraveného postupem podle příkladu 31, získá 120 mg (5Z)-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 92 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 964, 2 931, 2 870, 1 720, 1 601, 971 cm⁻¹.

P ř í k l a d 33

(5Z)-2-dekarboxy-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimetyl-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 25 se z 0,7 g 2-/(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)non-1-en-6-ynyl]-bicyklo-[3,3,0]okten-3-yliden/-2-fluoretan-1-olu získá 0,38 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 400 (široký), 2 965, 2 930, 2 870, 2 730, 1 730, 1 601, 970 cm⁻¹.

P ř í k l a d 34

(5Z)-1a,1b-dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimetyl-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,3 g aldehydu, připraveného postupem z příkladu 33, získá 0,16 g (5Z)-1a,1b-dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,18-tetradehydro-16,16,20-trimetyl-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 0,12 g v záhleví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 400 (široký), 2 965, 2 868, 1 720, 1 602, 971 cm⁻¹.

P ř í k l a d 35

(5Z)-(16RS)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 25 se z 0,41 g 2-(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]-oktan-3-yliden-5-fluoreten-1-olu získá 0,2 g v záhleví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 410 (široký), 2 966, 2 731, 2 224, 1 727 cm⁻¹.

P ř í k l a d 36

(5Z)-(16RS)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,2 aldehydu, připraveného postupem z příkladu 35, získá 0,1 g (5Z)-(16RS)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 70 mg v záhleví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 620, 3 400 (široký), 2 965, 2 870, 2 225, 1 620 cm⁻¹.

P ř í k l a d 37

(5Z)-(16RS)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 25 se z 0,7 g 2-(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden-2-fluoreten-1-olu získá 0,38 g v záhleví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 968, 2 730, 2 225, 1 728 cm⁻¹.

P ř í k l a d 38

(5Z)-(16KS)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,35 g aldehydu, připraveného postupem podle příkladu 37, získá 0,18 g (5Z)-(16KS)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimetyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 0,14 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 420 (široký), 2 966, 2 870, 2 226, 1 718 cm⁻¹.

P ř í k l a d 39

(5Z)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-20-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimetylen-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 25 se z 1,2 g 2-(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-6-[(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimetylénnona-1,6-diinyl]-bicyklo-[3,3,0]oktan-3-yliden/-2-fluoretan-1-olu získá 0,7 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 620, 3 420, (široký), 2 970, 2 731, 2 224, 1 730 cm⁻¹.

P ř í k l a d 40

(5Z)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-20-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimetylen-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,6 g aldehydu, připraveného postupem podle příkladu 39, získá 0,31 g (5Z)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-20-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimetylen-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 0,25 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 620, 3 425 (široký), 2 968, 2 870, 2 225, 1 720 cm⁻¹.

P ř í k l a d 41

(5Z)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 25 se z 1,4 g 2-(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)okta-1,6-diinyl]-bicyklo-[3,3,0]oktan-3-yliden/-2-fluoretan-1-olu získá 0,65 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 420 (široký), 2 970, 2 930, 2 865, 2 730, 2 225, 1 730 cm⁻¹.

P ř í k l a d 42

(5Z)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,4 g aldehydu, připraveného postupem podle příkladu 41, získá 0,22 g (5Z)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimetyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandin I₂-didacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 0,18 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 420 (široký), 2 970, 2 870, 2 224, 1 718 cm⁻¹.

P ř í k l a d 43

(5Z)-2-dekarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimetyl-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 25 se z 0,7 g 2-/(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(tetrahydro-pyren-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimetyl-3-(tetrahydropyren-2-yloxy)nona-1,6-diinyl]-bicyklo-[3,3,0]okten-3-yliden/-2-fluoretan-1-olu získá 0,3 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 420 (široký), 2 968, 2 932, 2 864, 2 730, 2 225, 1 730 cm⁻¹.

P ř í k l a d 44

(5Z)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimetyl-6a-karbaprostaglandin I₂

Obdobným postupem jako v příkladu 2 se z 0,3 g aldehydu, připraveného postupem podle příkladu 43, získá 0,14 g (5Z)-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimetyl-6a-karbaprostaglandin I₂-11,15-diacetátu.

Po odštěpení ochranných skupin se získá 0,1 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 605, 3 420 (široký), 2 970, 2 870, 2 225, 1 720 cm⁻¹.

P ř í k l a d 45

Metylester (5E)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandinu I₂

K roztoku 60 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-karbaprostaglandinu I₂ v 10 ml dichlormetanu se při teplotě 0 °C přikape éterický roztok diazometanu až do trvalého žlutého zbarvení. Po 5 minutách se směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Použitím směsi etylecetátu s hexanem (4+1) se získá 40 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 960, 1 740, 974 cm⁻¹.

P ř í k l a d 46

(5E)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetrahydro-6a-karbaprostaglandin I₂-karboxamid

105 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetrahydro-6a-karbaprostaglandinu I₂ se rozpustí ve 3 ml tetrahydrofuranu a ke vzniklému roztoku se při teplotě 0 °C přidá 40 mg triethylaminu a 45 mg isobutylesteru kyseliny chlormravenčí. Po uplynutí 1 hodiny se při teplotě 0 °C zavádí plyný amoniak po dobu 10 minut, načež se reakční směs ponechá stát 1 hodinu při teplotě 24 °C. Poté se zředí 30 ml vody, třikrát extrahuje vždy 30 ml metylénchloridu, spojené organické extrakty se protřepou 20 ml roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi metylénchloridu s isopropylalkoholem (9+1) se získá 78 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě oleje.

IČ spektrum: 3 610, 3 540, 3 400 (široký), 2 960, 1 670, 975 cm⁻¹.

P ř í k l a d 47

(5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetrahydro-6a-karbaprostaglandin I₂-(2,3-dihydroxypropyl)amid

195 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetrahydro-6a-karbaprostaglandinu I₂ se rozpustí v 5 ml acetonu a ke vzniklému roztoku se při teplotě 0 °C přidá 60 mg triethylaminu a 75 mg isobutylesteru kyseliny chlormravenčí. Po 20 min se přidá roztok 260 mg 1-amino-2,3-dihydroxypropenu v 8 ml acetonu a 8 ml acetonitrilu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 20 °C. Pak se odpaří za sníženého tlaku, zředí metylénchloridem, protřepe malým množstvím roztoku chloridu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografováním na silikagelu se za použití směsi metylénchloridu s isopropylalkoholem (8+2) získá 160 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

IČ spektrum: 3 600, 3 400 (široký), 2 935, 1 645, 974 cm⁻¹.

P ř í k l a d 48

(4-fenyl)-fenacyl ester (5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetrahydro-6a-karbaprostaglandinu I₂

120 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetrahydro-6a-karbaprostaglandinu I₂ se rozpustí ve 3 ml acetonu a ke vzniklému roztoku se přidá 90 mg ω-brom-4-fenylacetofenonu a 1 ml triethylaminu. Směs se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Pak se přidá 100 ml éteru, dvakrát protřepe vždy 10 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Čištění se provede preparativní chromatografií na tenké vrstvě na silikagelových destičkách, které se vyvolají etylacetátem. Získá se 128 ml v záhlaví uvedené sloučeniny.

IČ spektrum: 3 610, 2 940, 1 740, 1 703, 1 602, 974 cm⁻¹.

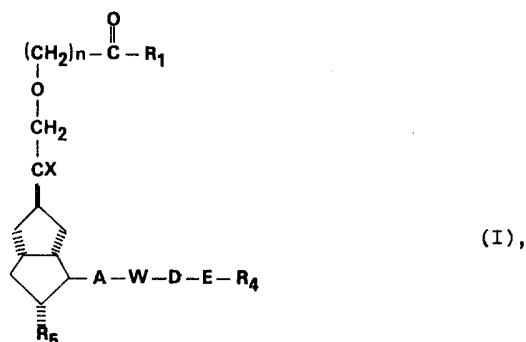
P ř í k l a d 49

Tris-(hydroxymetyl)aminometanová sůl (5E)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetrahydro-6a-karbaprostaglandinu I₂

K roztoku 185 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-dihomo-16-metyl-3-oxa-18,18,19,19-tetrahydro-6a-karbaprostaglandinu I₂ ve 35 ml acetonitrilu se při teplotě 70 °C přidá roztok 60 mg tris-(hydroxymetyl)aminometanu v 0,2 ml vody. Směs se za míchání nechá zchladnout, po uplynutí 16 hodin se rozpouštědlo slije a zbytek se vysuší za sníženého tlaku. Získá se 160 mg v záhleví uvedené sloučeniny v podobě voskovité hmoty.

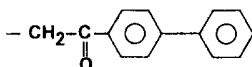
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby derivátů 3-oxa-6a-karbaprostaglandinu I₂ obecného vzorce I



ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo zbytek OR₂, kde R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek



nebo

R₁ znamená zbytek NHR₃, kde R₃ znamená vodík nebo 2,3-dihydroxypropylovou skupinu,

n znamená 3 nebo 2,

X znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

A znamená skupinu -CH₂-CH₂-, trans -CH=CH- nebo -C≡C-,

W znamená volnou nebo funkčně přeměněnou skupinu nebo volnou nebo funkčně přemě-

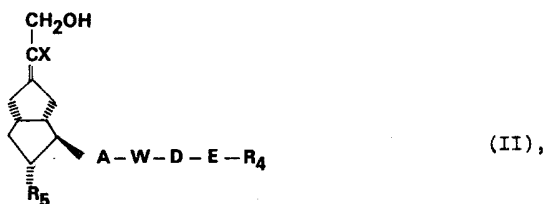
něnou hydroxymetylenovou skupinu, přičemž hydroxylová skupina může být vázána v poloze alfa nebo beta,

D znamená skupinu nebo přímou či rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

m znamená 1, 2 nebo 3,

E znamená přímou vazbu, skupinu -C≡C- nebo skupinu -CR₆=CR₇, kde každý ze symbolů R₆ a R₇, které se od sebe liší, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R_5 znamená volnou nebo funkčně přeměněnou hydroxylovou skupinu, a
 v případě, že R_2 znamená atom vodíku, jejich soli s fyziologicky vhodnými zásadami,
 vyznačující se tím, že se sloučena obecného vzorce II



ve kterém

X, R_4 , R_5 , A, W, D, E mají výše uvedený význam,
 éterifikuje, popřípadě po chránění přítomných hydroxylových skupin, halogenketalem obecného vzorce III



ve kterém

hal znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

každý ze symbolů R_8 a R_9 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo R_8 a

R_9 znamenají společně kruhotvornou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, a

n má výše uvedený význam,

v přítomnosti zásady a vzniklý ketal se rozštěpí kyselinou, a popřípadě se pak v libovolném pořadí vzniklé isomery od sebe oddělí a/nebo se chráněné hydroxylové skupiny uvolní a/nebo se volné hydroxylové skupiny zesterifikují nebo zéterifikují a/nebo se aldehydová skupina zoxidaže a/nebo se vzniklá volná karboxylová skupina zesterifikuje a/nebo se zesterifikovaná karboxylová skupina zmýdelní nebo se karboxylová skupina převede v amidovou skupinu nebo reakcí s fyziologicky vhodnou zásadou v sůl.