



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219260
(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 19 10 79
(21) (PV 7108-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 10 78
(P 28 45 77C.7)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 25 06 82
(45) Vydáno 15 07 85

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00
(C 07 C 177/00,
57/26)
//A 61 K 31/557

- (72) SKUBALLA WERNER dr., RADÜCHEL BERND dr., VORBRÜGGEN
Autor vynálezu HELMUT prof., MANNESMANN GERDA dr., LOSERT WOLFGANG prof.
CASALS JORGE dr., ZAPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
(73) SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní
Majitel patentu Berlín) a BERGKAMEN (NSR)

(54) Způsob výroby prostacyklinových derivátů

1

Vynález se týká nových prostacyklinových derivátů, způsobu jejich výroby, jakož i jejich použití jako léčiva.

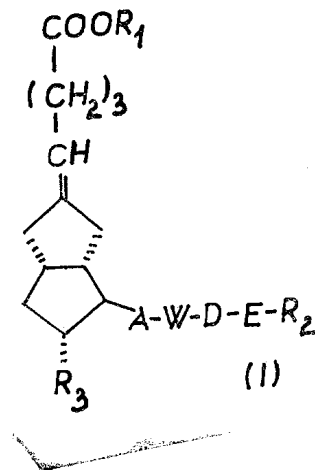
Prostacyklin (PGI₂), jeden z hlavních faktorů při srážlivosti krevních destiček, působí dilatálně na rozličné cévy (Science 196, 1072) a lze jej tudíž pokládat za prostředek ke snížení krevního tlaku. PGI₂ nemá však stabilitu potřebnou pro léčivo. Poločas PGI₂ za fyziologických hodnot pH a při teplotě místnosti je jenom několik minut.

Bylo nalezeno, že náhrada etherového kyslíkového atomu v poloze 9 v prostacyklinu methylenovou skupinou vede ke stabilizaci prostacyklinu, přičemž farmakologické spektrum účinnosti zůstává zachováno a délka účinnosti je zřetelně prodloužena.

Sloučeniny podle vynálezu působí hypotenzně a bronchodilatačně. Jsou mimoto vhodné k inhibici agregace trombocytů.

Vynález se týká způsobu výroby prostacyklinových derivátů obecného vzorce I

2



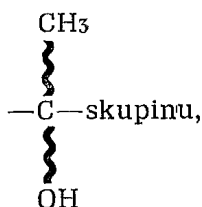
kde

R₁ značí atom vodíku, C₁—C₁₀-alkylovou, nebo C₄—C₁₀-cykloalkylovou skupinu, 5- nebo 6členný heterocyklický zbytek s 1 ato-

mem dusíku, kyslíku nebo síry, nebo fluorem, chlorem, C_1-C_4 -alkoxy-, CF_3 - nebo OH-skupinou substituovaný fenyl nebo nafyl,

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

W volnou nebo funkčně přeměněnou hydroxymethylenovou skupinu nebo volnou nebo funkčně přeměněnou



přičemž OH-skupina je v α - a/nebo β -poloze,

D a E společně přímou vazbu nebo

D značí C_1-C_{10} -nasycenou nebo C_2-C_{10} -nenasycenou alifatickou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která je popřípadě substituována atomy fluoru,

E značí atom kyslíku nebo $-C\equiv C-$ vazbu nebo přímou vazbu,

R_2 značí totéž jako R_1 ,

R_3 volnou nebo funkčně přeměněnou hydroxylovou skupinu, a v případě, že R_1 značí atom vodíku, jejich fyziologicky přijatelných solí s bázemi.

Jako alkylové skupiny R_1 přicházejí v úvahu přímé nebo větvené alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, například methylová, ethylová, propylová, butylová, isobutylová, terc.butylová, pentylová, neopentylová, heptylová, hexylová, decylová skupina.

Jako výhodné alkylové skupiny R_1 lze uvést skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou, dimethylaminopropylovou, isobutylovou, butylovou skupinu.

Jako heterocyklické skupiny R_1 lze uvést například 2-furylovou, 2-thienylovou, 2-pyridylovou, 3-pyridylovou a 4-pyridylovou.

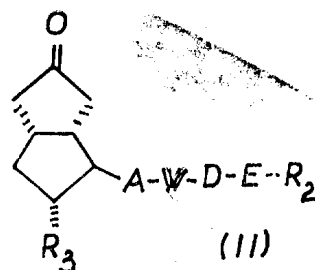
Hydroxylové skupiny R_3 a ve W mohou být funkčně přeměněny, například etherifikací nebo esterifikací, přičemž volné nebo přeměněné hydroxylové skupiny ve W jsou v α -poloze, přičemž výhodné jsou volné hydroxylové skupiny. Jako etherové a acylové zbytky přicházejí v úvahu zbytky známé odborníkovi. Výhodné jsou lehce odštěpitelné etherové zbytky, například tetrahydropyranový, tetrahydrofurylový, α -ethoxyethylový, trimethylsilylový, dimethyl-terc.butylsilylový a tribenzylsilylový zbytek. Jako acylové zbytky přicházejí v úvahu například acetylová, propionylová, butyrylová, benzoxylová skupina.

Jako substituenty D přicházejí také v úvahu přímé nebo rozvětvené nasycené a nenasyčené alifatické zbytky, s výhodou nasycené, s 1 až 10 atomy uhlíku, zejména s 1 až 5 atomy uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány atomy fluoru. Příkladem lze uvést: methylenovou, fluormethyleno-

vou, ethylenovou, 1,2-propylenovou, ethylethylenovou, trimethylenovou, tetramethylenovou, pentamethylenovou, 1-methyl-tetramethylenovou, 1-methyltrimethylenovou skupinu.

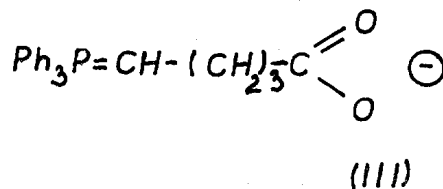
Pro tvorbu solí volných kyselin (v případě, že $R_1 = H$), jsou vhodné anorganické a organické báze, které jsou známy odborníkovi pro výrobu fyziologicky přijatelných solí. Příkladem lze uvést hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako hydroxid vápenatý, amoniak, aminy, jako ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, N-methylglukamin, morfolin, tris-(hydroxymethyl)methylamin apod.

Způsob výroby prostacyklinových derivátů obecného vzorce I, spočívá podle vynálezu v tom, že se známým způsobem uvádí do reakce sloučenina obecného vzorce II



kde

R_2 , R_3 , A, W, D a E mají výše uvedený význam, popřípadě po ochraně přítomných volných hydroxylových skupin, s Wittigovým činidlem obecného vzorce III



kde

Ph značí fenylovou skupinu, a potom se popřípadě v libovolném pořadí oddělují isomery a/nebo se uvolňují chráněné hydroxylové skupiny a/nebo volné hydroxylové skupiny se esterifikují, etherifikují a/nebo volná karboxylová skupina se esterifikuje a/nebo esterifikovaná karboxylová skupina se zmýdelňuje, nebo se karboxylová skupina převádí na fyziologicky přijatelnou sůl s bází.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s Wittigovým činidlem obecného vzorce III, které se vyrábí z příslušné fosfoniové soli a methansulfinylmethylsodíku nebo methansulfinylmethyldraslíku nebo terc.butylátu draselného v dimethylsulfoxidu, se provádí při teplotě 0 až 100 °C, s výhodou při 20 až 80 °C, v aprotickém rozpouštědle, s výhodou v dimethylsulfoxidu nebo dimethyl-

formamidu. Dělení takto získaných olefinů s konfigurací Z- a E se provádí obvyklým způsobem, například sloupcovou chromatografií nebo chromatografií na tenké vrstvě.

Zmýdlení prostaglandinových esterů se provádí způsobem známým odborníkovi, například bazickými katalyzátory. Zavedení esterové skupiny, ve které R_1 značí alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, se provádí způsoby známými odborníkovi. Karboxylové skupiny reagují známým způsobem, například s diazouhlovodíky. Esterifikace pomocí diazouhlovodíků se provádí například tak, že se smíchá roztok diazouhlovodíku v netečném rozpouštědle, s výhodou v diethyletheru s karboxylovou sloučeninou ve stejném nebo jiném netečném rozpouštědle, například methylenchloridu. Po skončení reakci po době 1 až 30 minut se rozpouštědlo odstraní a ester se čistí obvyklým způsobem. Diazoalkany jsou buď známé, nebo se připravují známými způsoby [Org. Reactions sv. 8, str. 389 až 394 (1954)].

Zavedení esterové skupiny R_1 , ve které R_1 značí substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou nebo naftyllovou skupinu, se provádí způsobem známým odborníkovi. Například reagují karboxylové sloučeniny s příslušnými hydroxyderiváty s dicyklohexylkarbodiimidem v přítomnosti vhodné báze, například pyridinu nebo triethylaminu, v netečném rozpouštědle. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, ethylacetát, tetrahydrofuran, s výhodou chloroform. Reakce se provádí při teplotách mezi -30 a $+50$ °C, s výhodou při teplotě $+10$ °C.

Prostaglandinové deriváty obecného vzorce I, kde R_1 značí atom vodíku, lze převádět příslušnými množstvími odpovídajících anorganických bází za neutralizace v soli. Například rozpuštěním odpovídajících PG-kyselin ve vodě, která obsahuje stechiometrické množství báze, po odpaření vody nebo po přidání rozpouštědla mísitelného s vodou, například alkoholu nebo acetonu, se získává pevná anorganická sůl.

Pro přípravu soli aminu, která se provádí obvyklým způsobem, se PG-kyselina například rozpouští ve vhodném rozpouštědle, například ethanolu, acetonu, diethyletheru nebo benzenu, a k tomuto roztoku se přidává alespoň stechiometrické množství aminu. Přitom se sůl vylučuje obvykle v pevné formě nebo se izoluje obvyklým způsobem po odpaření rozpouštědla.

Funkční přeměny volných hydroxylových skupin se provádějí způsobem známým odborníkovi. K zavedení chránicích etherových skupin reagují například s dihydropyranem v methylenchloridu nebo chloroformu za použití kyselého kondenzačního prostředku, například kyseliny p-toluensulfonové. Dihydropyranu se používá v nadbytku, s výhodou ve dvojnásobném až desateronásobném množství teoretické spotřeby. Reakce

je obvykle skončena při teplotě 0 až 30 °C po uplynutí 15 až 30 minut.

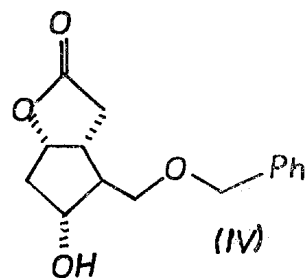
Zavádění acylových chránicích skupin se provádí tak, že sloučenina obecného vzorce I se uvádí do reakce známým způsobem s derivátem karboxylové kyseliny, například chloridem kyseliny, anhydridem kyseliny a dalšími.

Uvolňování funkčně přeměněné hydroxylové skupiny na sloučeniny obecného vzorce I se provádí známými způsoby. Odštěpení chránicích etherových skupin se například provádí ve vodném roztoku organické kyseliny, například kyseliny octové, propionové a dalších nebo ve vodném roztoku anorganické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové. Pro zlepšení rozpustnosti se přidává účelně netečné organické rozpouštědlo mísitelné s vodou. Vhodnými organickými rozpouštědly jsou například alkoholy, jako methanol a ethanol a ethery, jako dimethoxyethan, dioxan a tetrahydrofuran. Přednostně se používá tetrahydrofuranu. Odštěpení se provádí s výhodou při teplotách 20 až 80 °C.

Odštěpení silylových etherových chránicích skupin se provádí například pomocí tetrabutylamoniumfluoridu. Jako rozpouštědla jsou vhodná tetrahydrofuran, diethylether, dioxan, methylenchlorid atd. Odštěpení se provádí s výhodou při teplotách 0 až 80 °C.

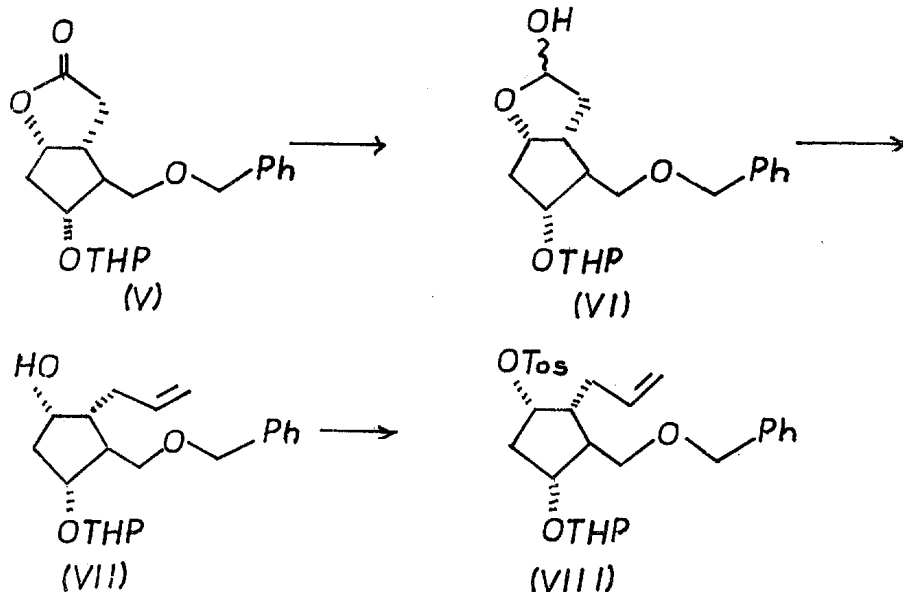
Zmýdlení acylových skupin se provádí například uhličitany nebo hydroxidy alkalických kovů nebo alkalických zemin v alkoholu nebo ve vodném roztoku alkoholu. Jako alkoholy přicházejí v úvahu alifatické alkoholy, například methanol, ethanol, butanol atd., s výhodou methanol. Jako uhličitany alkalických kovů a hydroxidy se uvádějí sodné a draselné soli, s výhodou však draselné soli. Jako uhličitany a hydroxidy alkalických kovů lze uvést soli draselné a sodné, přednost mají však soli draselné. Jako uhličitany a hydroxidy kovů alkalických zemin jsou vhodné například uhličitany vápenatý, hydroxid vápenatý a uhličitany barnatý. Reakce se provádí při teplotách -10 až 70 °C, s výhodou při teplotě 25 °C.

Keton obecného vzorce II, používaný jako výchozí materiál pro vpředu popsany způsob, lze připravit tak, že alkohol obecného vzorce IV



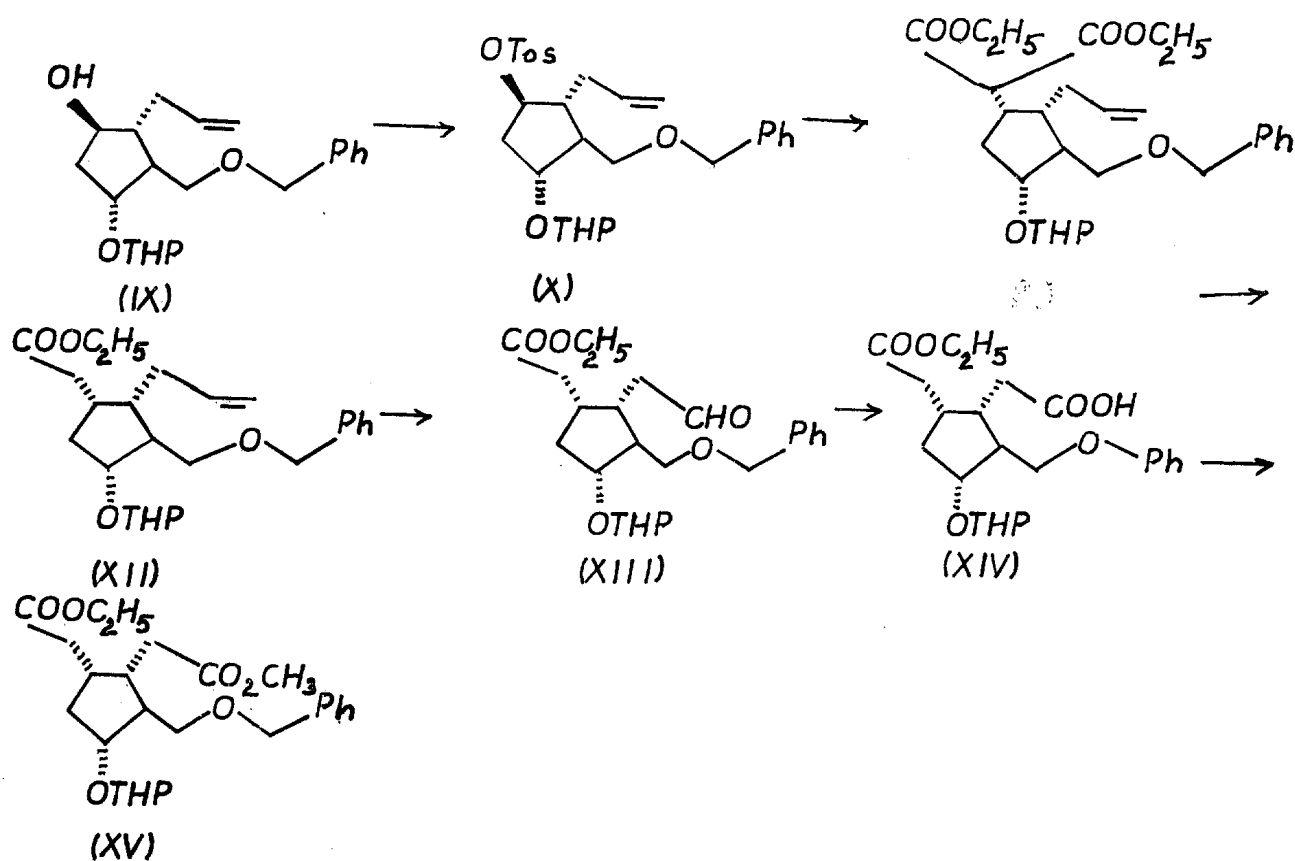
[E. J. Corey se sp., J. Amer. Chem. Soc. 93, 1490 [1970]] se převádí s dihydropyranem v přítomnosti katalytických množství kyseliny p-toluensulfonové v tetrahydropyranyl-ether vzorce V, který se redukuje diisobu-

tylaluminiumhydridem při teplotě -70°C na laktol vzorce VI, který se převádí Wittigovou reakcí s trifenyfosfoniummethylem v olefin vzorce VII:



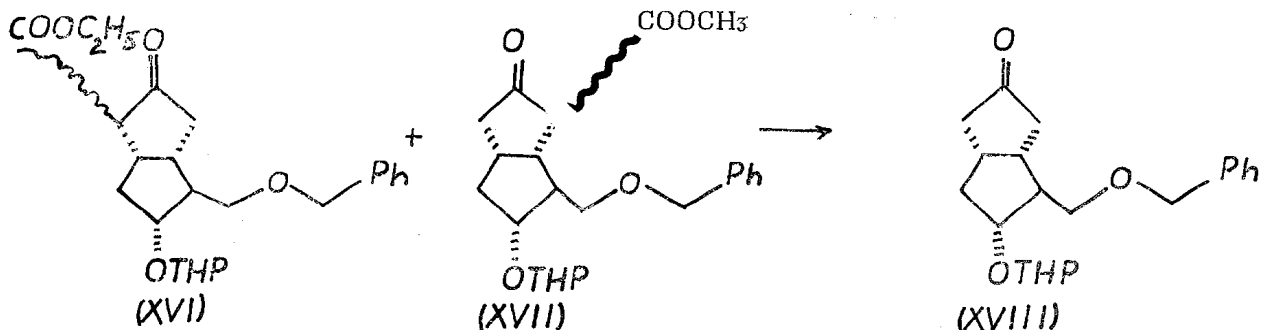
Po převedení v tosylát p-toluensulfonylchloridem v přítomnosti pyridinu se získává reakcí s dusitanem draselným v dimethylsulfoxidu alkohol vzorce IX s 9β -konfigurací, který se převádí p-toluensulfonylchloridem v přítomnosti pyridinu v tosylát

vzorce X. Reakce s diethylesterem kyseliny malonové v přítomnosti terc.butylátu draselného poskytuje diester vzorce XI, který se převádí dekarboxylací kyanidem sodným v dimethylsulfoxidu v ester vzorce XII:



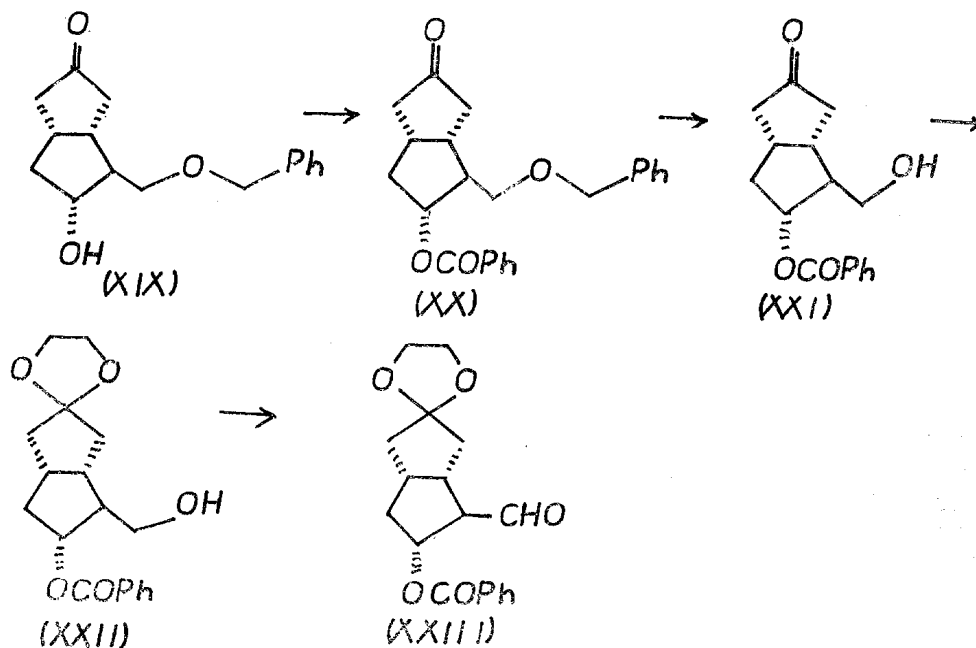
Oxidační štěpení dvojné vazby ve sloučenině vzorce XII jodistanem sodným v přítomnosti katalytických množství kysličníku osmičelého vede k aldehydu vzorce XIII, který se oxiduje Jonesovým činidlem na kyselinu vzorce XIV, která se potom esterifikuje diazomethanem na sloučeninu vzorce XV. Dieckmannovou kondenzací látky vzor-

ce XV, pomocí terc butylátu draselného v tetrahydrofuranu se získá směs isomerů esteru kyseliny ketokarboxylové vzorce XVI a XVII, která se převádí pomocí dikarbalkoxylace 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktanem v xylenu v keton vzorce XVIII, jako jediný produkt:



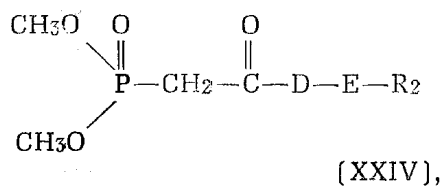
Odštěpení tetrahydropyranylové chránicí etherové skupiny poskytuje alkohol vzorce XIX, který se esterifikuje pomocí benzoyl-

chloridu v přítomnosti pyridinu za vzniku esteru vzorce XX:



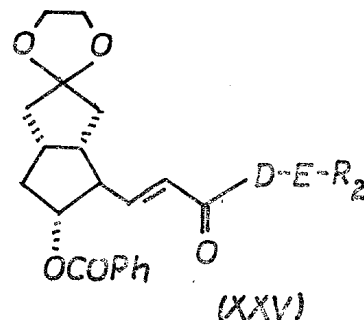
Hydrogenolytické štěpení benzyletheru v přítomnosti katalytických množství kyseliny poskytuje alkohol vzorce XXI, který se po ketalizaci na sloučeninu vzorce XXII oxiduje Collinsovým činidlem na aldehyd vzorce XXIII.

Tento aldehyd se uvádí do reakce s fosfonátem obecného vzorce XXIV

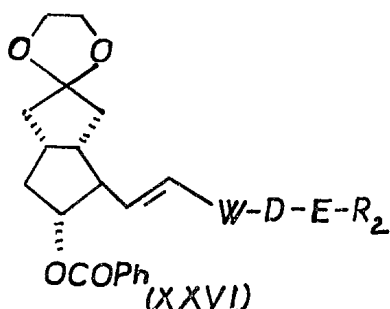


kde

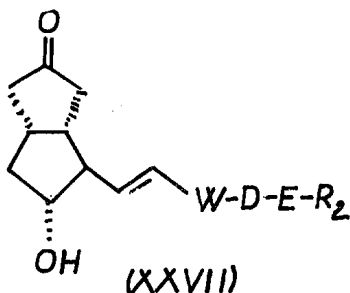
D a E a R₂ mají výše uvedený význam, olefinací reakcí za vzniku ketonu obecného vzorce XXV



Po redukci 15-ketoskupiny borohydridem zinečnatým nebo borohydridem sodným nebo po reakci s alkylmagnesiumbromidem nebo alkyllithiem a rozdělení epimerů se získávají 15 α -alkoholy vzorce XXVI (PG-číslování)



Po zmýdelnění esterové skupiny, například uhličitánem draselným v methanolu a rozštěpení ketalu vodnou kyselinou octovou, se získává keton obecného vzorce XXVII



který se převádí popřípadě po funkční přeměně volné hydroxylové skupiny, například etherifikací dihydropyranem nebo popřípadě hydrogenací dvojné vazby ve sloučeninu obecného vzorce II.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu mají účinek na snižování krevního tlaku a bronchodilatační. Dále jsou vhodné pro inhibování shlukování trombocytů. Z toho vyplývá, že nové prostacyklinové deriváty vzorce I jsou cennými farmakologickými látkami. Kromě toho vykazují, při podobném spektru účinku, vyšší specifitu ve srovnání s odpovídajícími prostaglandiny a především podstatně delší působení. Ve srovnání s PGI₂ se od této látky odlišují vyšší stabilitou. Vyšší tkáňová specifita nových prostaglandinů může být stanovena běžnými zkouškami na orgánech s hladkým svalstvem, například na morčecím tenkém střevě nebo na izolované králičí průdušnici (trachea), kde je možno pozorovat podstatně nižší stimulaci, nežli při aplikaci přírodních prostaglandinů typů E, A nebo F. Nové prostaglandinové analogy mají vlastnosti typické pro prostacykliny, jako je například snižování periferní arteriální a koronární vaskulární rezistence, inhibice shlukování trombocytů a lýze shluků krevních

destiček, myokardiální cytoprotekce a tím snižování systemického krevního tlaku bez současného snižování srdečního výkonu a koronární krevní perfúze a tepu, profylaxe a terapie koronárního srdečního onemocnění, koronární trombózy, infarktu myokardu, periferního arteriálního onemocnění, arteriosklerózy, trombózy, šokové terapie, inhibice bronchiální konstriktce, inhibice sekrece žaludeční kyseliny a cytoprotekce žaludeční a střevní mukózy, antialergické vlastnosti, snižování plicní vaskulární rezistence a plicního krevního tlaku, zvyšování průtoku krve ledvinami, aplikace namísto heparinu nebo jako adjuvans dialýzy hemofiltrace, konzervační prostředek pro krevní plazmu, zejména pro krevní destičky, inhibice porodních bolestí, ošetřování gestózy, zvyšování průtoku krve mozkem atd. Mimo to jeví nové prostaglandinové analogy anti-proliferativní vlastnosti.

Při intravenózní injekci bdícím hypertnickým krysám v dávkách 5, 20 a 100 μ g/kg tělesné hmotnosti vykazují sloučeniny podle vynálezu mohutnější hypotenzivní účinek a déle trvající účinek než PGE₂ a PGA₂, bez průjmů jako po PGE₂ nebo srdečních arytmií po PGA₂.

Při intravenózní injekci narkotizovaným králíkům vykazují sloučeniny podle vynálezu ve srovnání s PGE₂ a PGA₂ silnější a podstatně déle trvající pokles krevního tlaku, aniž jsou ovlivňovány ostatní orgány s hladkým svalstvem nebo orgánové funkce.

Pro parenterální aplikaci se používá sterilních injekčních vodných nebo olejových roztoků. Pro orální aplikaci jsou vhodné například tablety, dražé nebo tobolky.

Dávka sloučenin je 1 až 1500 μ g/kg/den při podávání lidským pacientům. Jednotlivá dávka pro farmaceuticky přijatelný nosič činí 0,01 až 100 mg.

Vynález se tudíž týká rovněž léčiv na bázi sloučenin obecného vzorce I a obvyklých pomocných látek a nosičů.

Sloučeniny podle vynálezu mají sloužit ve spojení s obvyklými látkami známými v galenické farmacii, například k výrobě hypotenziv.

Příklad A

Aa) (1S,5R,6S,7R)-6-benzyloxymethyl-7-[tetrahydropyran-2-yl-oxy]-2-oxabicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Roztok 14,5 g (1S,5R,6S,7R)-6-benzyloxymethyl-7-hydroxy-2-oxabicyklo[3,3,0]oktan-3-onu, 6 ml dihydropyranu a 40 mg kyseliny p-toluensulfonové ve 300 ml absolutního methylenchloridu se míchá 1 hodinu při teplotě 5 °C. Potom se reakční směs zředí etherem, protřepe s 4% roztokem hydrogenuhlitanu sodného, promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 21 g tetrahyd-

ropyranový etheru ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2950, 2860, 1770, 1458/cm.

Ab) (1S,3RS,5R,6S,7R)-6-benzyloxymethyl-3-hydroxy-7-hydroxy-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2-oxabicyclo[3,3,0]-oktan

K roztoku 21 g produktu připraveného podle příkladu Aa) v 940 ml absolutního toluenu se přikape při teplotě -70°C pod argonem 160 ml 1,2 M roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Reakční směs se míchá při teplotě -70°C po dobu 30 minut, přikape se 5 ml isopropylalkoholu, nechá se ohřát na teplotu -10°C , přidá se 70 ml vody, míchá se po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, zfiltruje se a odpaří ve vakuu. Přitom se získá 20 g laktolu ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2950, 2860, 1457/cm.

Ac) (1S,2E,3S,4R)-3-benzyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)cyclopentanol

K roztoku 28,6 g methyltrifenylfosfoniumbromidu v 75 ml absolutního dimethylsulfoxidu (DMSO) se přikape při teplotě 15°C pod argonem 77 ml 1,04 M roztoku methansulfinylmethylsodíku v DMSO a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se přidá roztok 7 g laktolu připraveného podle příkladu Ab) v 50 ml absolutního DMSO a reakční směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Vmíchá se do 500 ml ledové vody, extrahuje 4× vždy po 200 ml směsi pentan:ether (1:1), organický extrakt se promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým, a odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí gradientovou chromatografií na silikagelu se směsí pentan:ether. Získá se 6,1 g cyclopentanolu ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3500, 2940, 2855, 920, 968, 998/cm.

Ad) (1S,2R,3S,4R)-3-benzyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-1-tosyloxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)cyclopentanol

K roztoku 12,5 g alkoholu připraveného podle příkladu Ac) ve 36 ml pyridinu se přidá 13,6 g p-toluensulfonylchloridu a míchá se po dobu 2 dní při teplotě místnosti pod argonem. Potom se přidá 6 ml ledové vody, reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, zředí se 0,6 litru etheru a postupně se vytřepává vodou, ledovou 4% kyselinou sírovou, vodou, 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, třikrát vodou. Suší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 17,3 g tosylátu ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2950, 2863, 1600, 1365, 1175, 903/cm.

Ae) (1R,2R,3S,4R)-3-benzyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-4-tetrahydropyran-2-yloxy)cyclopentanol

K roztoku 17 g tosylátu připraveného podle příkladu Ad) v 500 ml DMSO se přidá 51 g dusitanu draselného a reakční směs se míchá po dobu 2,5 hodiny při teplotě 65°C Celsia pod argonem. Potom se reakční směs vlije do 20% roztoku chloridu sodného, extrahuje se 5× po 250 ml směsi pentan:ether = 1:1, organická fáze se promyje třikrát vždy po 100 ml roztoku chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po chromatografii zbytku na silikagelu se získá ze směsi ether: pentan (3:2) 7,8 g invertovaného alkoholu ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3450, 2950, 2864, 1000, 974, 918/cm.

Af) (1R,2R,3S,4R)-3-benzyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-tosyloxycyclopentanol

Analogicky jako v příkladu Ad) se získá ze 6,8 g alkoholu připraveného podle příkladu Ae) 9,5 g tosylátu ve formě bezbarvého oleje.

IČ, 2950, 2863, 1645, 1602, 1375, 1177, 975, 910/cm.

Ag) (1S,2S,3S,4R)-1-(bis-ethoxykarbonyl)-methyl-3-benzyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)cyclopentanol

K roztoku 30,2 g diethylesteru kyseliny malonové ve 125 ml terc.butanolu se přidá 10,6 g terc.butylátu draselného a reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 60 až 80°C , potom se přidá roztok 9,5 g tosylátu připraveného podle příkladu Af) ve 45 ml terc.butanolu a po dobu 26 hodin se míchá při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod argonem. Potom se reakční směs zředí etherem, promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Zbytek se zbaví destilací křemennou trubicí při tlaku 13,3 Pa a teplotě 60 až 80°C těkavých podílů. Po čištění chromatografií na silikagelu ve směsi pentan:ethylacetát (4:1) se získá 5,5 g výše uvedeného diesteru ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2950, 2860, 1750, 1730, 1642, 973, 915/cm.

Ah) (1R,2S,3S,4R)-1-ethoxykarbonylmethyl-3-benzyloxymethyl-2-(prop-2-en-1-yl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)cyclopentanol

4,60 g diesteru připraveného podle příslušného příkladu, 1,06 g kyanidu sodného ve 30 ml DMSO se míchá po dobu 20 hodin při teplotě 150 °C pod argonem, potom se zředí 300 ml směsí ether:pentan (1:1), vytřepe se třikrát vždy po 50 ml vody a suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po čištění chromatografií na silikagelu ve směsi pentan:ethylacetát (9:1) se získá 2,80 g monoesteru ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2950, 2860, 1730, 1643, 973, 916/cm.

Ai) (1R,2S,3S,4R)-1-ethoxykarbonylmethyl-2-benzyloxymethyl-2-formylmethyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)cyklopentan

K roztoku 2,5 g esteru připraveného podle příkladu Ah) v 31 ml tetrahydrofuranu a 7,8 ml vody se přidá při teplotě 25 °C roztok 16 mg kysličníku osmičelého ve 2 ml tetrahydrofuranu. Potom se přidá během 45 minut po částech 3,2 g jodistanu sodného, míchá se po dobu 30 minut při teplotě 25 °C, zředí etherem, vytřepe jednou zředěným roztokem hydrogensířičitanu sodného a promyje vodou do neutrální reakce. Suší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Přitom se získá 2,48 g aldehydu ve formě světle žlutého oleje.

IČ: 2950, 2860, 2730, 1725, 970/cm.

Aj) (1R,2S,3S,4R)-1-ethoxykarbonylmethyl-3-benzyloxymethyl-2-karboxymethyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)cyklopentan

K roztoku 2,5 g aldehydu připraveného podle příkladu Ai) v 60 ml acetonu se přikape při teplotě 5 °C 2,5 ml Jonesova činidla a reakční směs se míchá po dobu 45 minut při teplotě 5 °C. Potom se nadbytečné činidlo rozloží přikapáním isopropylalkoholu, reakční směs se míchá po dobu 5 minut, zředí se etherem, promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým, odpaří ve vakuu a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. V systému směsí pentan:ethylacetát (3:2) se získá 1,9 g karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3500 (široký), 2950, 2860, 1725, 970/cm.

Ak) (1R,2S,3S,4R)-1-ethoxykarbonylmethyl-3-benzyloxymethyl-2-methoxykarbonyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)cyklopentan

K roztoku 1,3 g kyseliny připravené podle příkladu Aj) ve 30 ml methylenchloridu se přikape při teplotě ledové lázně 7 ml etherického roztoku diazomethanu, reakční směs se míchá po dobu tří minut a odpaří

ve vakuu. Přitom se získá 1,3 g methylesteru ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2958, 2860, 1731, 970/cm.

Al) (1R,5S,6S,7R)-6-benzyloxymethyl-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Směs 1,3 g diesteru připraveného podle příkladu Ak) a 3 g terc.butylátu draselného v 60 ml tetrahydrofuranu se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti pod argonem. Potom se okyslí 10% kyselinou citrónovou na hodnotu pH 5, zředí etherem, a promyje vodou do neutrální reakce. Suší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Přitom se získá 1,2 g směsí stereoisomerních β -keto-esterů.

K dekarboxylaci se rozpustí surový produkt ve 24 ml xylenu, přidá se 2,4 g 1,4-diazabicyklo[2,2,0]oktanu a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě lázně 160 °Celsia pod argonem. Potom se zředí etherem, vytřepe postupně vodou, ledovou 3% kyselinou sírovou, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, suší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 980 g ketonu ve formě světle žlutého oleje.

IČ: 2935, 2860, 1735, 970/cm.

Am) (1R,5S,6S,7R)-6-benzyloxymethyl-7-hydroxybicyklo[3,3,0]oktan-3-on

0,9 g ketonu získaného podle příkladu Al) se míchá po dobu 3 hodin při teplotě 45 °C se 17 ml směsí kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65/35/10) a potom se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu. Ze směsí pentan:ethylacetát (3:2) se získá 0,68 g alkoholu ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3540, 2935, 2860, 1739, 1095/cm.

An) (1R,3S,6S,7R)-7-benzyloxy-6-benzylloxymethylbicyklo[3,3,0]oktan-3-on

K roztoku 0,55 g alkoholu připraveného podle příkladu Am) ve 4 ml pyridinu se přidá 0,5 ml benzoylchloridu, reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě 25 °C, přidá se 0,4 ml vody, směs se míchá po dobu 2 hodin, zředí etherem, potom vytřepe postupně vodou, 5% kyselinou sírovou, vodou, 4% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a třikrát vodou. Po sušení síranem hořečnatým se odpaří ve vakuu a získá se 720 mg benzoátu ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2945, 2860, 1739, 1713, 1602, 1588, 1276/cm.

Ao) (1R,5S,6S,7R)-7-benzoyloxy-6-hydroxymethylbicyklo[3,3,0]oktan-3-on

K roztoku 680 mg benzoátu připraveného podle příkladu An) v 10 ml ethylacetátu a 0,5 ml kyseliny octové se přidá 120 mg paládia na uhlí (10%) a třepe se po dobu 8 hodin v atmosféře vodíku. Po filtraci a odpaření roztoku ve vakuu se získá 600 mg olejovitého surového produktu, který se čistí chromatografií na silikagelu ve směsi pentan:ethylacetát (1:1) a získá se 395 mg čistého alkoholu ve formě olejovitého produktu.

IC: 3500, 2945, 1739, 1712, 1602, 1588, 1273/cm.

Ap) (1R,5S,6S,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-hydroxymethylbicyklo[3,3,0]oktan

320 mg alkoholu připraveného podle příkladu Ao), 0,5 ml ethylenglykolu, 4 mg kyseliny p-toluensulfonové a 10 ml benzenu se míchá po dobu 1,5 hodiny s odlučovačem vody při teplotě varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zředí etherem, vytřepe jednou 4% roztokem hydrogenuhlitanu sodného, promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Přitom se získá 390 mg ketalu ve formě bezbarvého oleje.

IC: 3500, 2945, 2882, 1708, 1604, 1588, 1280 948/cm.

Aq) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-formylbicyklo[3,3,0]oktan

K roztoku 5,4 g Collinsova činidla v 63 ml absolutního methylenchloridu se přikape za míchání při teplotě 5 °C roztok 1,03 g ketalu připraveného podle příkladu Ap ve 32 ml absolutního methylenchloridu a míchá se po dobu 20 minut při teplotě 5 °C. Potom se zředí etherem, vytřepe třikrát roztokem hydrogenuhlitanu sodného, třikrát roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu při teplotě 25 °C. Získá se 840 mg aldehydu ve formě žlutého oleje.

IC: 2960, 2730, 1720, 1603, 1588, 1275, 948/cm.

Příklad 1

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -3-hydroxy-1-oktenyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-2-yliden]pentanová kyselina

K roztoku 3,04 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu v 6 ml suchého dimethylsulfoxidu (DMSO) se přikape při teplotě 15° Celsia pod argonem 12 ml 1,04 molárního roztoku methansulfinylmethylnodíku v DMSO a reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. K červenému

yellowému roztoku se přikape roztok 495 mg [(1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-(E)-(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktenylbicyklo[3,3,0]oktan-3-onu ve 3 ml absolutního dimethylsulfoxidu (DMSO) a míchá se po dobu 2 hodin při teplotě 45 °C. Reakční směs se vlije do ledové vody, okyselí se 10% roztokem kyseliny citrónové na hodnotu pH 4 až 5 a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se vytřepe roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po chromatografii zbytku na silikagelu se získá směsí ether:pentan (3:2) 462 mg olefinovaného produktu, který se za účelem odštěpení chránících skupin míchá s 15 ml směsí kyseliny octové/vody/tetrahydrofuranu (65/35/10) po dobu 25 hodin při teplotě 25° Celsia. Odpaří se ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Směsí methylenchlorid:isopropylalkohol (95:5) se nejdříve získá 65 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(3S)-3-hydroxy-1-oktenyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-2-yliden]pentanové kyseliny (teplota tání 95 °C) a jako polární složku 103 mg sloučeniny uvedené v úvodu ve formě bezbarvého oleje.

IC: 3600, 3450 (široký), 2940, 1712, 1604, 975/cm.

Výchozí materiál pro sloučeninu uvedenou v úvodu se připravuje tímto způsobem:

1a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-keto-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

K suspenzi 126 mg (55% suspenze v oleji) hydridu sodného v 1 ml absolutního dimethoxyethanu (DME) se přikape při teplotě místnosti roztok 664 mg dimethylesteru kyseliny 2-ketoheptylfosfonové v 5,5 ml absolutního DME, míchá se po dobu 10 minut, přidá se 121 mg chloridu lithného a míchá se po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Potom se přidá při teplotě -20 °C roztok 755 mg aldehydu připraveného podle odpovídajícího příkladu A v 11 ml absolutního DME a míchá se po dobu 2,5 hodin při teplotě místnosti pod argonem. Potom se vlije reakční směs do 120 nasyceného roztoku chloridu amonného, třikrát se extrahuje etherem, organický extrakt se promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu. Pomocí směsí ether:pentan (1:1) se získá 795 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IC: 2940, 2862, 1715, 1670, 1628, 1275, 979, 948/cm.

1b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

K roztoku 790 mg ketonu připraveného podle příkladu 1a ve 24 ml methanolu se přidá při teplotě -40°C po částech 420 mg borohydridu sodného a reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě -40°C pod argonem. Potom se zředí etherem, promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu ve směsi ether : pentan [7 : 3] se získá nejprve 245 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje. Jako polárnější složka se získá 152 mg (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzyloxy-6-[(E)-(3R)-3-hydroxy-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktanu.

IČ: 3610, 3400 [široký], 2940, 1715, 1604, 1588, 1279, 971, 948/cm.

1c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Směs 500 mg α -alkoholu připraveného podle příkladu 1b a 333 mg bezvodého uhličitánu draselného v 35 ml methanolu se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti pod argonem. Potom se reakční směs koncentruje ve vakuu, zředí etherem a promyje roztokem chloridu sodného do neutrální reakce. Suší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Přitom se získá 495 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (surový produkt).

IČ: 3600, 3450 [široký], 2940, 975, 948/cm.

1d) (1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

495 mg diolu připraveného podle příkladu 1c se míchá po dobu 22 hodin s 18 ml směsí kyseliny octové/tetrahydrofuran/voda (65/10/35). Potom se přidá toluen a reakční směs se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí v methylenchloridu, vytřepe dvakrát s nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu ve směsi kyselina octová/pentan (9 : 1). Přitom se získá 282 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3660, 3610, 2940, 2870, 1739, 973/cm.

1e) (1R,5S,6R,7R)-7-[(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Roztok 260 mg ketonu připraveného podle příkladu 1d, 0,36 ml dihydropyranu a 2,5 mg kyseliny p-toluensulfonové v 11 ml methylenchloridu se míchá po dobu 20 minut při teplotě 5°C . Potom se reakční směs zředí etherem, vytřepe 4% roztokem hydrogen-

uhličitanu sodného, promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 490 mg bistetrahydropyranyletheru, který se použije bez dalšího čištění pro Wittigovu reakci.

IČ: 2955, 2862, 1739, 970/cm.

Příklad 2

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanová kyselina

24 ml 1,04 M roztoku methansulfinylmethylsodíku v DMSO se přikape při teplotě 15°C pod argonem k 6,1 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu ve 12 ml absolutního DMSO a reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. K červenému ylenovému roztoku se přikape roztok 0,95 g (1R,5S,6R,7R)-7-[(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu v 6 ml absolutního DMSO a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 45°C . Reakční směs se vlije do ledové vody, okyselí se 10% roztokem kyseliny citrónové na pH 4 až 5 a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vytřepe nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po chromatografii odparku na silikagelu ve směsi ether/pentan (3 : 2) se získá 0,89 g produktu olefinace, který se k odštěpení chránících skupin míchá s 28 ml směsí kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65 : 35 : 10). Odpaří se ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu. Směsí methylenchlorid/isopropylalkohol (95 : 5) se získá nejprve 142 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanové kyseliny, jakož i jako polárnější složka, 230 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3610, 3440 [široký], 2940, 2860, 1712, 976/cm.

Výchozí materiál pro výše uvedenou úvodní sloučeninu se připravuje tímto způsobem:

2a) (1R,5S,6R,7R)-3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3-keto-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1a se získá z 1,5 g aldehydu připraveného podle odpovídajícího příkladu A a 1,3 g dimethylesteru kyseliny 3-methyl-2-ketoheptanfosfonové 1,62 g úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2940, 2860, 1715, 1672, 1628, 1275, 978, 948/cm.

2b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

K roztoku 1,50 g ketonu připraveného podle příkladu 2a ve 48 ml methanolu se přidá po částech při teplotě -40°C 850 mg borohydridu sodného a reakční směs se míchá při teplotě -40°C po dobu 1 hodiny pod argonem. Potom se směs zředí etherem, promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Sloupcovou chromatografií na silikagelu ve směsi ether/pentan (7:3) se získá nejdříve 520 mg úvodní sloučeniny (3 α -hydroxy), jakož i jako polárnější složku 320 mg izomerní sloučeniny s 3 β -konfigurací.

IČ: 3600, 3420 (široký), 2940, 1715, 1603, 1588, 1278, 972, 948/cm.

2c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Směs 510 mg α -alkoholu připraveného podle příkladu 2b a 330 mg uhličitanu draselného ve 35 ml methanolu se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti pod argonem. Potom se zahustí ve vakuu, zředí etherem, a promyje nasyceným roztokem chloridu sodného do neutrální reakce. Suší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Přitom se získá 485 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (surový produkt).

IČ: 3600, 3430 (široký), 2945, 976, 948/cm.

Analogicky jako v příkladu 1d se získá z 486 mg diolu připraveného podle příkladu 2c 295 mg úvodní sloučeniny ve formě oleje.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2940, 2865, 1740, 973/cm

2e) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1e se získá z 280 mg ketonu připraveného podle příkladu 2d 460 mg bistetrahydropyranyletheru, kterého se bez dalšího čištění použije pro Wittigovu reakci.

IČ: 2960, 2860, 1740, 972/cm.

Příklad 3

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hydroxy-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanová kyselina

K roztoku 4,55 g 4-karboxybutyltrifenyl-

fosfoniumbromidu v 10 ml absolutního DMSO se přikape při teplotě 15°C pod argonem 18 ml 1,04 M roztoku methansulfinylmethylnodíku v DMSO a reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. K červenému ylenovému roztoku se přikape roztok 745 mg (1R,5S,6R,7R)-7-tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-4-RS]-4-fluor-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu v 50 ml absolutního DMSO a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 45°C . Reakční směs se vlije do ledové vody, okyselí na pH 4 až 5 10% roztokem kyseliny citrónové a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vytřepe nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po chromatografii odparku na silikagelu se směsí ether/pentan (3:2) se získá 620 mg produktu olefinace, který se míchá k odštěpení chránících skupin s 22 ml směsí kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65/35/10) po dobu 20 hodin při teplotě 25°C Celsia. Odpaří se ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu. Směsí methylenchlorid/isopropylalkohol (95:5) se získá nejprve 122 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hydroxy-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanové kyseliny a jako polárnější složka 208 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3440 (široký), 2945, 2860, 1713, 976/cm.

Výchozí materiál pro výše uvedenou úvodní sloučeninu se připraví tímto způsobem:

3a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3-keto-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1a se získá z 765 mg aldehydu připraveného podle odpovídajícího příkladu A a 665 mg dimethylesteru kyseliny 3-fluor-2-hydroxyheptanfosfonové, 620 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2945, 2860, 1715, 1670, 1630, 1276, 979, 948/cm.

3b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hydroxy-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1b se získá z 410 mg ketonu připraveného podle příkladu 3a a 230 mg borohydridu sodného 146 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3410 (široký), 2945, 2865, 1715, 1604, 1590, 1278, 947, 948/cm.

3c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-fluor-3 α -hydroxy-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]-oktan

Analogicky jako v příkladu 1c se získá z 525 mg α -alkoholu připraveného podle příkladu 3b a 340 mg uhlčitánu draselného 490 mg úvodní sloučeniny ve formě oleje.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2950, 2865, 976, 948/cm.

3d) (1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -hydroxy-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1d se získá z 470 mg diolu připraveného podle příkladu 3c 285 mg úvodní sloučeniny ve formě oleje.

IČ: 3600, 3420 (široký), 2945, 2865, 1740, 975/cm.

3e) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-fluor-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1e se získá z 285 mg ketonu připraveného podle příkladu 3d 470 mg bistetrahydropyranyletheru (surový produkt), kterého se použije bez dalšího čištění pro Wittigovu reakci.

IČ: 2960, 2860, 1740, 975/cm.

Příklad 4

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4,4-methylen-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]-pentanová kyselina

36 ml 1,04 M roztoku methansulfinylmethylsodíku v DMSO se přikape při teplotě 15 °C pod argonem k 9,2 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu ve 20 ml absolutního DMSO a reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. K červenému ylenovému roztoku se přikape roztok 1,45 g (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-4,4-methylen-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu v 10 ml DMSO a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 45 °C. Reakční směs se vlije do ledové vody, okyselí na pH 5 10% roztokem kyseliny citrónové a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Organická vrstva se vytřepe nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po chromatografii odparku na silikagelu směsí ether/pentan (3:2) se získá 1,38 g

produktu olefinace, který se k odštěpení chránicích skupin míchá s 35 ml směsi kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65/35/10). Odpaří se ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu. Směsí methylenchlorid/isopropylalkohol (95:5) se získá nejprve 210 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4,4-methylen-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-4-yliden]-pentanové kyseliny, jakož i jako polárnější složka, 295 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3450 (široký), 2945, 2865, 1712, 976/cm.

Výchozí materiál pro úvodní sloučeninu se připravuje tímto způsobem:

4a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-4,4-methylen-3-keto-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1a se získá z 1,48 g aldehydu připraveného podle odpovídajícího příkladu A a 1,3 g dimethylesteru kyseliny 3,3-methylen-2-ketoheptanfosfonové 1,55 g titulóvní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2940, 2860, 1715, 1670, 1630, 1275, 978/cm.

4b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4,4-methylen-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1b se získá z 1,45 g ketonu připraveného podle příkladu 4a a 850 mg borohydridu sodného 510 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2945, 2860, 1715, 1603, 1590, 1277, 973, 948/cm.

4c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4,4-methylen-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1c se získá ze 490 mg α -alkoholu připraveného podle příkladu 4b a 320 mg uhlčitánu draselného 470 mg titulóvní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2940, 2860, 976/cm.

4d) (1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4,4-methylen-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1d se získá ze 470 mg diolu připraveného podle příkla-

du 4c 280 mg úvodní sloučeniny ve formě oleje.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2945, 2860, 1740, 947/cm.

4e) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-4,4-methylen- α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1e se získá ze 270 mg ketonu připraveného podle příkladu 4d, 440 mg bistetrahydropyranyetheru, kterého se použije bez dalšího čištění k Wittigově reakci.

IČ: 2960, 2860, 1739, 975/cm.

Příklad 5

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-2-yliden}pentanová kyselina

K roztoku 3,34 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu v 6,5 ml absolutního DMSO se přikape při teplotě 15 °C pod argonem 13,2 ml 1,04 M roztoku methansulfinylmethylsodíku v DMSO. Po 15 minutách se k tomuto ylenovému roztoku přikape roztok 500 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu ve 3 ml absolutního DMSO a reakční směs se zahřívá po dobu dvou hodin na teplotu 45 až 50 °C. Potom se směs vlije do ledové vody, okyselí kyselinou citrónovou na pH 5 a extrahuje methylenchloridem. Extrakt se vytřepe nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Chromatografie odparku 435 mg žlutého oleje, který se pro odštěpení na silikagelu směsí ether/pentan poskytuje chránicích skupin míchá po dobu 16 hodin při teplotě 40 °C se směsí kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65/35/10). Po odpaření roztoku se odparek chromatografuje na silikagelu směsí methylenchlorid/isopropylalkohol (95:5) Získá se 80 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden}pentanové kyseliny a jako polárnější složka 120 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého tuhého oleje.

IČ: 3600, 3455 (široký), 2945, 2865, 1710, 978/cm.

Výchozí materiál pro úvodní sloučeninu se získá tímto způsobem:

5a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-keto-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

252 mg hydridu sodného (55%) se sus-

penduje do 25 ml absolutního dimethoethanu a při teplotě 15 °C se přikape 1,39 g dimethylesteru kyseliny 2-ketooktylfosfonové v 10 ml dimethoxyethanu. Směs se míchá po dobu 10 minut, přidá se 245 mg chloridu lithného a po jedné hodině se při teplotě -20 °C přikape roztok 1,51 g aldehydu připraveného podle odpovídajícího příkladu A ve 25 ml absolutního dimethoxyethanu. Potom se reakční směs míchá další dvě hodiny při teplotě 10 až 15 °C, vlije se do 250 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, extrahuje vícekrát etherem, organický extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu se směsmi ether/hexan. Získá se 1,49 g ketonu ve formě oleje.

IČ: 2945, 2860, 1715, 1670, 1630, 1275, 978, 948/cm.

5b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

K roztoku 1,44 g ketonu připraveného podle příkladu 5a ve 40 ml methanolu se přidá za míchání při teplotě -40 °C po částech 800 mg borohydridu sodného, směs se míchá 1 hodinu při teplotě -40 °C, zředí se 200 ml etheru, promyje do neutrální reakce nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Směs epimerních alkoholů se dělí chromatografií na silikagelu směsmi hexan/ether. Jako nopolární složka se získává 576 mg žádaného (3S)-alkoholu ve formě oleje, jakož i jako polárnější složka 490 mg (3R)-alkoholů, rovněž ve formě oleje.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2945, 1715, 1602, 1588, 1275, 975, 948/cm.

5c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

500 mg (3S)-alkoholu připraveného podle příkladu 5b ve 35 ml methanolu a 315 mg uhličitanu draselného se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 20 °C. Po koncentraci ve vakuu se směs zředí 200 ml etheru, promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Surový produkt se použije bez dalšího čištění do dalšího stupně.

5d) (1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Surový produkt podle příkladu 5c se míchá po dobu 22 hodin se 20 ml směsí kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65/35/10), odpaří se po předchozím přidání toluenu ve

vakuum a zbytek se chromatografuje na silikagelu směsí ethylacetát/hexan. Získá se 270 mg výše uvedeného ketonu ve formě oleje.

IČ: 3600, 2945, 2870, 1740, 975/cm.

5e) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-[nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

250 mg ketonu z příkladu 5d se míchá v 10 ml methylenchloridu s 0,35 ml dihydropyranu a 2,5 mg kyseliny p-toluensulfonové po dobu 30 minut při teplotě 0 až 5 °C. Potom se zředí 100 ml methylenchloridu, vytřepe roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuum. Získá se 475 mg bistetrahydropyranyletheru jako žlutého oleje.

IČ: 2955, 2860, 1740, 972/cm.

Příklad 6

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden}pentanová kyselina

Analogicky jako v příkladu 5 se získá ze 420 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu 95 mg úvodní látky a 85 mg Z-isomerní 5[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden}pentanové kyseliny.

IČ (E-isomeru): 3600, 3450 (široký), 2945, 2860, 1710, 978/cm.

Výchozí materiál pro úvodní sloučeninu se připravuje tímto způsobem:

6a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-4-methyl-3-keto-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 5a se získá ze 2 g (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-formylbicyklo[3,3,0]oktanu a dime-thylesteru kyseliny 3-methyl-2-ketooktyl-fosfonové 2,01 g výše uvedeného ketonu ve formě tuhého oleje.

IČ: 2950, 2860, 1715, 1670, 1630, 1602, 1275, 978, 948/cm.

6b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 5b se získá

z 1,95 g ketonu připraveného podle příkladu 6a 800 mg výše uvedeného (3R)- α -alkoholu a jako polárnější podíl 730 mg (3S)- β -alkoholu.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2950, 1715, 1602, 1588, 1270, 978, 948/cm.

6c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 5c se získá z 790 mg (3R)- α -alkoholu připraveného podle příkladu 6b 750 mg výše uvedeného diolu jako surového produktu.

6d) (1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 5d se získá ze 730 mg diolu připraveného podle příkladu 6c 420 mg výše uvedeného ketonu jako bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 2950, 2870, 1740, 978/cm.

6e) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 5e se získá z 700 mg ketonu připraveného podle příkladu 6d 950 mg výše uvedeného bistetrahydropyranyletheru ve formě oleje.

IČ: 2950, 2860, 1740, 978/cm.

Příklad 7

5-[(E)-(1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4-fenyl-1-butenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden}pentanová kyselina

K roztoku 2,21 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu v 5 ml absolutního DMSO se přidá při teplotě 15 °C 9,5 ml 1,04 M roztoku methansulfinylmethylsodíku v DMSO. Po 15 minutách se přidá 440 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-4-fenyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-butenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu rozpuštěného ve 3 ml absolutního DMSO a směs se míchá pod dobu 2 hodin při teplotě 50 °C, potom se vlije do ledové vody, hodnota pH se upraví přidáním kyseliny citrónové na 4,5 a potom se extrahuje methylenchloridem. Extrakt se vytřepe nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuum. Po čištění chromatografií na silikagelu směsí hexan/ether se k odštěpení chránicích skupin použije kyselina octová (analogicky jako v příkladu 5) a po chromatografickém čištění na silikage-

lu směsí methylenchlorid/isopropylalkohol (95:5) se získá 75 mg 5-{{Z}}-[(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4-fenyl-1-butenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanové kyseliny a jako polárnější složka 110 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3450 (široký), 2945, 2860, 1710, 1602, 978/cm.

Výchozí materiál pro úvodní sloučeninu se připravuje tímto způsobem:

7a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-keto-4-fenyl-1-butenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 5a se získá z 2,5 g (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-formylbicyklo[3,3,0]oktanu reakcí se sodnou solí dimethylesteru kyseliny 2-keto-3-fenylpropylfosfonové 2,45 g výše uvedeného ketonu ve formě oleje.

IČ: 2955, 2870, 1712, 1670, 1632, 1600, 1275, 975, 948/cm.

7b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4-fenyl-1-butenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 5b se získá z 2,40 g ketonu připraveného podle příkladu 7a 1,05 g výše uvedeného (3S)- α -alkoholu a 0,95 g (3R)- β -alkoholu jako polárnějšího podílu.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2950, 2865, 1712, 1602, 1588, 1270, 978, 948/cm.

7c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4-fenyl-1-butenyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 5c se získá ze 1,02 g (3S)- α -alkoholu připraveného podle příkladu 7b 800 mg výše uvedeného diolu jako surového produktu.

7d) (1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-4-fenyl-1-butenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 5d se získá z 800 mg diolu připraveného podle příkladu 7c 530 mg výše uvedeného ketonu ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 2950, 2865, 1738, 1602, 975/cm.

7e) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-4-fenyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-butenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 5e se získá z 500 mg ketonu připraveného podle příkladu 7d 700 mg výše uvedeného bistetrahydropyranyletheru ve formě oleje.

IČ: 2950, 2860, 1738, 1602, 976/cm.

Příklad 8

5-[(E)-[(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-1-oktyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanová kyselina

Ylenový roztok připravený ze 3 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu analogicky jako v příkladu 5 se uvádí do reakce se 450 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu rozpuštěného ve 3 ml absolutního DMSO a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 50 °C. Zředí se ledovou vodou, okyselí kyselinou citrónovou na pH 4,5 a extrahuje vícekrát methylenchloridem. Extrakty se spojí, vytřepají nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. K odstranění chránicích skupin se surový produkt míchá po dobu 6 hodin při teplotě 45 °Celsia se 20 ml směsí kyseliny octové/vody/tetrahydrofuranu (65/35/10). Po odpaření k suchu se odparek chromatografuje na silikagelu ve směsi methylenchlorid/1 až 5 % isopropylalkoholu. Získá se 80 mg 5-{{Z}}-[(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(4RS)-4 α -hydroxy-4-methyl-1-oktyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanové kyseliny a jako polárnější složka 110 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3450 (široký), 2950, 2860, 1710/cm.

Výchozí materiál pro úvodní sloučeninu se připravuje tímto způsobem:

8a) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Roztok 1 g (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-[(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-oktenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu ve 25 ml ethylacetátu se třepe se 100 mg 10% paládia na uhlí ve vodíkové atmosféře asi po dobu 1 hodiny až do spotřeby 1 molu vodíku na 1 mol substrátu. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se získá výše uvedená sloučenina ve formě světle žlutého oleje.

IČ: 2960, 2865, 1740/cm.

Příklad 9

5-[(E)-[(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-

-(3 α -hydroxy-1-nonyl)bicyklo[3,3,0]-
oktan-3-yliden}pentanová kyselina

Ylenový roztok připravený z 3,5 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu analogicky jako v příkladu 5 se uvádí do reakce s 500 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu rozpuštěného ve 3 ml absolutního DMSO a míchá se po dobu 2 hodin při teplotě 50 °C. Reakční směs se po zředění ledovou vodou a okyselení kyselinou citrónovou na pH 4,5 extrahuje vícekrát methylenchloridem. Spojené extrakty se vytřepou nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. K odstranění chránicích skupin se míchá surový produkt po dobu 6 hodin při teplotě 45 °C s 20 ml směsí kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65/35/10). Po odpaření k suchu se odparek chromatografuje na silikagelu směsí methylenchlorid/1 až 5 % isopropylalkoholu. Získá se 100 mg 5-[(Z)-{(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[3 α -hydroxy-1-nonyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden}pentanové kyseliny a jako polárnější složka 120 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3455 (široký), 2950, 2865, 1710/cm.

Výchozí materiál pro úvodní sloučeninu se připravuje tímto způsobem:

9a) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

800 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-nonenyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu (příprava viz příklad 5e), rozpuštěného ve 20 ml ethylacetátu, se třepe s 80 mg 10% paládia na uhlí ve vodíkové atmosféře až do spotřeby 1 molu vodíku na 1 mol substrátu. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se získá žádaná sloučenina ve formě oleje.

IČ: 2965, 2865, 1740/cm.

Příklad 10

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden}pentanová kyselina

K roztoku 2,66 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu v 6 ml absolutního DMSO se přikape při teplotě 15 °C pod argonem 10,6 ml 1,04 M roztoku methansulfonilmetylsodíku v DMSO a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. K červenému roztoku yleny se přikape roztok 430 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu ve 3 ml absolutního dimethyl-

sulfoxidu (DMSO) a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 45 °C. Reakční směs se vlije do ledové vody, okyselí se 10% roztokem kyseliny citrónové na hodnotu pH 4 až 5 a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vytřepe nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po chromatografii zbytku na silikagelu se získá směsí ether/pentan (3 + 2) 445 mg produktu olefinace, který se k odštěpení chránicích skupin míchá s 15 ml směsí kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65/35/10) po dobu 20 hodin při teplotě 25 °C. Směs se odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu. Směsí methylenchlorid/isopropylalkohol (95 : 5) se získá nejprve 72 mg 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(Z)-3 α -hydroxy-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden}pentanové kyseliny a 212 mg úvodní polárnější složky ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3420 (široký), 2945, 2860, 1712, 976/cm.

Výchozí materiál pro úvodní sloučeninu se připraví tímto způsobem:

10a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-keto-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1a se získá z 560 mg aldehydu připraveného podle odpovídajícího příkladu A a 0,5 g dimethylesteru kyseliny 2-keto-hept-5-infosfonové a 0,62 gramu úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2945, 2860, 1714, 1672, 1630, 1275, 978, 948/cm.

10b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1b se získá ze 400 mg ketonu připraveného podle příkladu 10a a 220 mg borohydridu sodného 135 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3410 (široký), 2940, 2860, 1715, 1603, 1590, 1278, 972, 948/cm.

10c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1c se získá z 240 mg α -alkoholu připraveného podle příkladu 10b a 165 mg uhličitnanu draselného, 230 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (surový produkt).

IČ: 3600, 3440 (široký), 2945, 2860, 974, 948/cm.

10d) (1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-okt-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1d se získá z 230 mg diolu připraveného podle příkladu 10c 141 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3640, 3610, 2945, 2865, 1740, 974/cm.

10e) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[E]-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1e se získá ze 130 mg ketonu připraveného podle příkladu 10d a 0,18 ml dihydropyranu 230 mg bistetrahydropyranyletheru, kterého se použije bez dalšího čištění pro Wittigovu reakci.

IČ: 2960, 2860, 1740, 972/cm.

Příklad 11

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]-pentanová kyselina

K roztoku 5,3 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu ve 12 ml absolutního DMSO se přikape při teplotě 15 °C pod argonem 21,3 ml 1,04 M roztoku methansulfinylmethylsodíku v DMSO a reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. K červenému ylenovému roztoku se přikape roztok 870 mg (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[E]-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu v 6 ml absolutního DMSO a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 45 °C. Reakční směs se vlije do ledové vody, okyslí 10% roztokem kyseliny citrónové na pH 5 a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vytřepe nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Po chromatografii odparku na silikagelu se získá ze směsi ether/pentan (3:2) 940 mg produktu olefinace, který se pro odštěpení chránicích skupin míchá se 30 ml směsí kyseliny octové/vody/tetrahydrofuranu [53/35/10] po dobu 20 hodin při teplotě 25 °C. Směs se odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu. Ze směsi methylenchlorid/isopropylalkohol (95:5) se získá 165 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]-pentanové kyseliny, jakož i 253 mg polárnější úvodní složky ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2940, 2860, 1712, 975/cm.

Výchozí materiál pro úvodní sloučeninu se připravuje tímto způsobem:

11a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3-keto-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1a se získá z 1,3 g aldehydu připraveného podle odpovídajícího příkladu A a 1 g dimethylesteru kyseliny 3-methyl-2-keto-hept-5-in-fosfonové 1,45 g úvodní sloučeniny ve formě oleje.

IČ: 2940, 2860, 1714, 1670, 1629, 1275, 978, 948/cm.

11b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan

Analogicky jako v příkladu 1b se získá z 810 mg ketonu připraveného podle příkladu 11a a 450 mg borohydridu sodného 380 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 3400 (široký), 2945, 2860, 1715, 1602, 1589, 1278, 973, 948/cm.

11c) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1c se získá z 500 mg α -alkoholu připraveného podle příkladu 11b a 340 mg uhličitanu draselného 465 mg úvodní sloučeniny ve formě oleje (surový produkt).

IČ: 3600, 3400 (široký), 2940, 2860, 976, 948/cm.

11d) (1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1d se získá z 455 mg diolu připraveného podle příkladu 11c 295 mg úvodní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3600, 2945, 2860, 1740, 947/cm.

11e) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(4RS)-4-methyl-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-on

Analogicky jako v příkladu 1 se získá z 270 mg ketonu připraveného podle příkladu 11d a 0,38 ml dihydropyranu 460 mg

bistetrahydropyranylietheru, kterého se použije bez dalšího čištění pro Wittigovu reakci.

IC: 2960, 2865, 1738, 975/cm.

Příklad 12

5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-
-[(E)-3 α -hydroxy-3-methyl-okt-1-en-
-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]penta-
nanová kyselina

K roztoku 1,50 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu v 5 ml DMSO se přikape při teplotě 15 °C pod argonem 6 ml 1,04 M roztoku methansulfinylmethylsodíku v DMSO. Po 15 minutách se přidá 250 mg (1S,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-3 α -methyl-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-onu rozpuštěného ve 3 ml absolutního DMSO a míchá se po dobu 2 hodin při teplotě 50 °C. Po zředění ledovou vodou a okyselení na pH 4,5 zředěným roztokem kyseliny citrónové se vícekrát extrahuje methylenchloridem, extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po chromatografii odparku na silikagelu se získá směs ether/pentan (1:1) 270 mg surového produktu, který se k odstranění chránicích skupin míchá s 8 ml směsí kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65/35/10) po dobu 20 hodin při teplotě 25 °C. Odpaří se ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu směsí methylenchlorid/1 až 5 % isopropylalkoholu a nejprve se získá 35 mg 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-3-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]penta-
nanové kyseliny a 55 mg úvodní sloučeniny jako polárnější složky ve formě bezbarvého oleje.

IC: 3600, 3420 (široký), 2950, 2865, 1710, 978/cm.

12a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-
-7-benzoyloxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-
-3-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo-
[3,3,0]oktan

K roztoku 4 g (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-3-keto-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktanu (příprava viz příklad 10a) ve 150 ml absolutního tetrahydrofuranu se přikape při teplotě -60 °C 30 ml etherického roztoku methylenmagnesiumbromidu (přípraveného z 0,1 molu hořčíku), reakční směs se míchá po dobu 15 minut a potom vlije do 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, míchá se po dobu 10 minut při teplotě 20 °C, extrahuje se čtyřikrát po 75 ml etheru, spojené extrakty se promyjí dvakrát po 30 ml nasyceného

roztoku chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po čištění odparku sloupcovou chromatografií na silikagelu směsí hexan/ethylacetát se získá 3,5 g výše uvedeného alkoholu ve formě oleje.

IC: 3600, 3450 (široký), 2960, 2865, 1615, 1602, 1588, 1275, 976, 948/cm.

12b) (1R,5S,6R,7R)-3,3-ethylendioxy-7-
-hydroxy-6-[(E)-3 α -hydroxy-3-
-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo-
[3,3,0]oktan

Roztok 3,3 g alkoholu připraveného podle příkladu 12a v 300 ml methanolu se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 25 °C s 2,5 g uhlíčanu draselného. Potom se odpaří methanol ve vakuu, zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se zfiltruje přes silikagel směsí hexan/ethylacetát a získá se 2,20 g výše uvedeného diolu ve formě bezbarvého oleje.

IC: 3600, 3450 (široký), 2965, 2870, 978, 948/cm.

12c) (1R,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-
-3 α -hydroxy-3-methyl-okt-1-en-
-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]-3-on

2 g diolu připraveného podle příkladu 12b se míchá po dobu 20 hodin s 50 ml směsí kyselina octová/voda/tetrahydrofuran (65/35/10). Směs se odpaří po přidání toluenu ve vakuu, zbytek se vyjme do methylenchloridu, postupně vytřepe roztokem hydrogenuhlíčanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 1,6 g výše uvedeného ketonu ve formě oleje.

IC: 3600, 3450 (široký), 2965, 2860, 1738, 978/cm.

12d) (1R,5S,6R,7R)-7-(tetrahydropyran-
-2-yloxy)-6-[(E)-3 α -methyl-3-
-(tetrahydropyran-2-yloxy)-okt-
-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]-3-on

Roztok 1 g ketonu připraveného podle příkladu 12c, 50 ml methylenchloridu, 1,5 ml dihydropyranu a 100 mg kyseliny p-toluen-sulfonové se míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 až 5 °C. Potom se reakční směs zředí methylenchloridem, vytřepe roztokem hydrogenuhlíčanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu směsí hexan/ethylacetát a získá se 1,25 g výše uvedeného bistetrahydropyranylietheru ve formě bezbarvého oleje.

IC: 2960, 2865, 1738, 978/cm.

Příklad 13

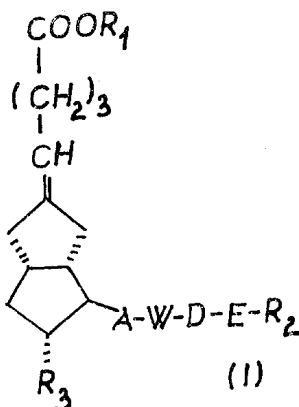
Methylester kyseliny 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanové

Roztok 100 mg 5[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanové kyseliny (přípravu viz příklad 11) v 5 ml methylenchloridu se uvádí do reakce za míchání při teplotě 0 °C přikapáním etherického roztoku diazomethanu až do trvale žlutého zbarvení. Odparek po odpaření rozpouštědla se čistí chromatografií na silikagelu směsí methylenchlorid/1 % isopropylalkoholu a získá se 90 mg úvodní sloučeniny ve formě oleje.

ÍČ: 3600, 2960, 2865, 1735, 978/cm.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby prostacyklinových derivátů obecného vzorce I

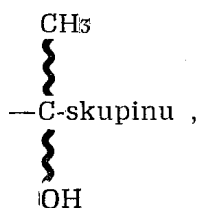


ve kterém

R₁ značí atom vodíku, C₁—C₁₀ alkyl, C₄—C₁₀-cykloalkyl, 5- nebo 6členný heterocyklický zbytek s jedním atomem dusíku, kyslíku nebo síry, nebo fluorem, chlorem, C₁—C₄-alkoxy-, CF₃- nebo hydroxyskupinou substituívaný fenyl nebo naftyl,

A značí —CH₂—CH₂—, trans-CH=CH— nebo —C≡C—skupinu,

W značí volnou nebo funkčně přeměněnou hydroxymethylenovou skupinu nebo volnou nebo funkčně přeměněnou



přičemž OH-skupina je v α -poloze nebo/a β -poloze,

D a E značí společně přímou vazbu nebo

Příklad 14

Tris(hydroxymethyl)aminomethanová sůl kyseliny 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanové

K roztoku 360 mg 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(4RS)-3 α -hydroxy-4-methyl-okt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-3-yliden]pentanové (přípravu viz příklad 11) v 60 ml acetonitrilu se přidá při 65 °C roztok 121 mg tris(hydroxymethyl)aminomethanu v 0,4 ml vody. Reakční směs se ponechá za míchání ochladit, po 16 hodinách se rozpouštědlo dekantuje a zbytek se suší při teplotě 25 °C a tlaku 13,3 Pa. Získá se 320 mg titulní sloučeniny ve formě voskovité hmoty.

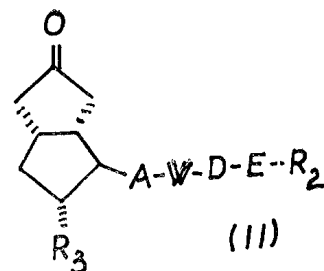
D značí C₁—C₁₀ nasycenou nebo C₂—C₁₀-nenasycenou alifatickou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která je popřípadě substituována atomy fluoru,

E značí atom kyslíku nebo —C≡C— vazbu nebo přímou vazbu,

R₂ značí totéž jako R₁,

R₃ značí volnou nebo funkčně přeměněnou hydroxylovou skupinu a v případě, že R₁ značí atom vodíku,

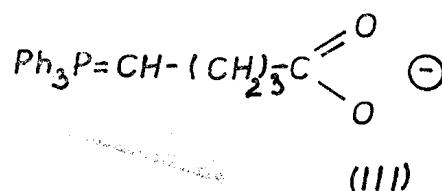
i jejich fyziologicky přijatelných solí s báze, vyznačující se tím, že se uvádí do reakce sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R₂, R₃, A, W, D a E mají výše uvedené významy,

popřípadě po ochraně přítomných volných hydroxylových skupin, s Wittigovým činidlem obecného vzorce III



kde

Ph značí fenylovou skupinu, a potom se popřípadě oddělují v libovolném

sledu isomery a/nebo se uvolňují chráněné hydroxylové skupiny a/nebo se volné hydroxylové skupiny esterifikují, etherifikují a/nebo se volná karboxylová skupina esterifi-

kuje a/nebo se esterifikovaná karboxylová skupina zmýdelňuje, nebo karboxylová skupina se převádí na fyziologicky přijatelnou sůl s bází.