



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200540
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 10 02 78
(21) (PV 882-78)

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 08 83

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

(72) Autor vynálezu SZÉKELY ISTVÁN, SZENTENDRE, KOVÁCS GÁBOR dr.,
VIRÁG SÁNDOR dr. a SZENTIVÁNYI MÁTYÁS dr., BUDAPEŠT (MLR)
(73) Majitel patentu CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA
R.T., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových opticky aktivních derivátů prostaglandinu F_{2α} nebo jejich racemátů

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových, opticky aktivních derivátů prostaglandinu F_{2α} a jejich racemátů, jakož i jejich farmaceuticky vhodných netoxických solí.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu, jako jsou v dalším blíže popsány, s výjimkou jejich opticky aktivních antipodů, se vyznačují cennými farmaceutickými vlastnostmi a jsou proto vhodné jako aktivní složky farmaceutických prostředků, které jsou v dalším rovněž popsány.

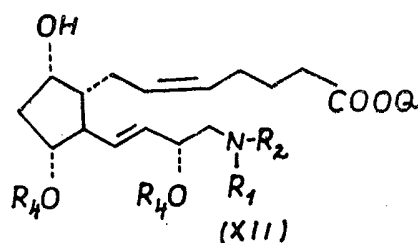
Přírodní prostaglandiny jsou deriváty kyseliny prostanové, což je mastná kyselina se 20 atomy uhlíku obsahující cyklopentanový kruh. Je známo, že tyto sloučeniny jsou velmi účinné, vyvolávají různé biologické odezvy, a proto jsou vhodné pro farmakologické účely [Pharmacol. Rev. 20, str. 1[1968]]. Prostaglandinu F_{2α} je možno použít v gynekologii s vynikajícími výsledky (belgický patent č. 738 177).

Sloučeniny mající strukturu obdobnou struktuře prostaglandinu, například analogy prostandinu, jsou popsány v četných publikacích. Například analogy prostaglandinu F_{2α} a E₂, obsahující v poloze 17 kyslík, sulfinylovou skupinu nebo alkylinoskupinu a na konci kratšího řetězce popřípadě substituovanou aryllovou, benzylovou nebo furylovou skupinu, jakož i jejich kontracep-

2

tivní a hypotenzivní spasmolytické účinky jsou popsány v nizozemském patentu číslo 7 206 361. Nizozemský patent č. 7 313 322 se týká analogů prostaglandinů obdobné struktury, obsahujících na konci kratšího bočního řetězce prostaglandinu monovalentní heterocyklické skupiny.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových, opticky aktivních derivátů prostaglandinu F_{2α} nebo jejich racemátů obecného vzorce XII,



kde znamená

R₁ vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trihalogenalkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, trihalogenalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy

uhlíku v alkoxylové části nebo fenoxycarbonylovou nebo benzyloxykarbonylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou nebo halogenem,

R₂ vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ vodík nebo ochrannou skupinu a

Q vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo farmaceuticky vhodný netoxický kation.

Vynález se týká nejen opticky aktivních isomerů těchto sloučenin, avšak též racematů sestávajících z jednoho z opticky aktivních isomerů a z jeho zrcadlového obrazu.

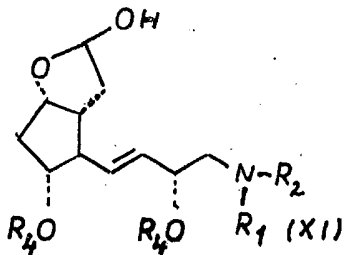
Výrazem „alkanoylová skupina“ se zde rozumí zbytek alifatické kyseliny s rovným nebo rozvětveným řetězcem, majícím 1 až 4 atomy uhlíku, například acetylový, propionyl, n-butyrylový zbytek atd. Výrazem „trihalogenalkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se zde výhodně rozumí trifluoracetoylová skupina. Výrazem „popřípadě substituovaná benzyloxykarbonylová skupina“ se zde rozumí benzyloxykarbonylová skupina, popřípadě substituovaná nejméně jedním substituentem ze skupiny zahrnující halogen alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a nitroskupiny. Výraz „alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části“ zde představuje například methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou nebo butoxykarbonylovou skupinu.

Výrazem „trihalogenalkoxykarbonylová skupina“ se s výhodou rozumí trichlorethoxykarbonylová skupina.

Pokud jde o symboly R₂ a Q, jsou příklady alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou nasycené uhlovodíkové skupiny s rovným nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, například methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová nebo n-butylová skupina.

Příklady vhodných farmaceutických netoxických solí sloučenin obecného vzorce XII jsou sodné, draselné, vápenaté, amonné soli atd.

Způsob podle vynálezu k přípravě uvedených sloučenin spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce XI,



kde

R₁ a R₂ mají výše uvedený význam a R₄ znamená vodík nebo ochrannou skupinu, obvyklou v chemii prostaglandinů, nechá reagovat s fosforanem, připraveným z tri-

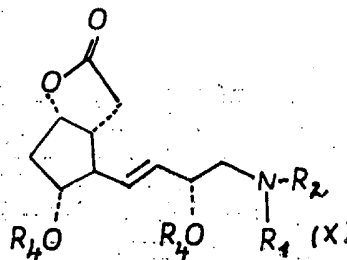
fenyl(4-karboxybutyl)fosfonionvé soli, a popřípadě se od tatko získané sloučeniny obecného vzorce XII odštěpí ochranná skupina R₄, a popřípadě se sloučenina obecného vzorce XII, kde Q znamená vodík, přemění v alkylester s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo ve farmaceuticky nezávadnou sůl.

Získanou sloučeninu obecného vzorce XII, kde R₁ znamená popřípadě substituovanou fenoxycarbonylovou, benzyloxykarbonylovou, alkoxykarbonylovou nebo trihalogenalkoxykarbonylovou skupinu, je možno přeměnit v příslušnou sloučeninu obecného vzorce XII, kde R₁ znamená vodík, hydrolýzou provedenou v kyselém prostředí.

Dále je možno získanou sloučeninu obecného vzorce XII, kde R₁ znamená vodík, přeměnit v příslušnou sloučeninu obecného vzorce XII, kde R₁ znamená alkanoylovou nebo popřípadě substituovanou benzoylovou skupinu, reakcí s činidlem, vhodným pro zavedení alkanoylové nebo popřípadě substituované benzoylové skupiny do molekuly.

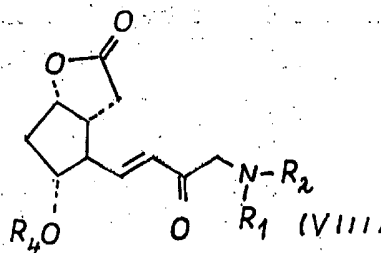
Nové sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu jsou mnohem účinnější než přírodní prostaglandin F_{2α} a spojují v sobě typické účinky prostaglandinů s α-adrenergním stimulačním účinkem.

Sloučenina obecného vzorce XI, kde R₁, R₂ a R₄ mají výše uvedený význam, která je výchozí látkou pro přípravu sloučenin obecného vzorce XII, se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce X,



kde R₁, R₂ a R₄ mají výše uvedený význam, redukuje komplexním hydridem kovu.

Rovněž sloučeninu obecného vzorce X, kde R₁, R₂ a R₄ mají výše uvedený význam, je možno připravit redukcí sloučeniny obecného vzorce VIII,



kde R₁, R₂ a R₄ mají výše uvedený význam, komplexním borhydridem s následným zavedením ochranné skupiny R₄.

Též je možno do sloučenin obecných vzor-

ců X nebo XI zavést ochrannou skupinu R_4 nebo tuto ochrannou skupinu ve významu symbolu R_4 odštěpit od sloučenin obecných vzorců VIII, IX, X nebo XI.

Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se připraví sloučeniny obecného vzorce XII, kde znamená R_1 acetylovou skupinu, R_2 n-propylovou skupinu a Q vodík.

Ve výchozích sloučeninách obecných vzorců VIII, X nebo XI znamená R_4 vodík nebo ochrannou skupinu. Jako ochranných skupin je možno použít ochranných skupin obvykle používaných v chemii prostaglandinů. Tak může R_4 znamenat ochrannou skupinu stálou vůči alkalickému zpracování a snadno odstranitelnou v kyselém prostředí. Příklady vhodných ochranných skupin jsou tetrahydropyranylová nebo trialkylsilylová skupina, například trimethylsilylová nebo triethylsilylová skupina. R_4 může rovněž znamenat p-fenylbenzoylovou skupinu.

Ochranné skupiny se zavádějí do molekuly známými postupy.

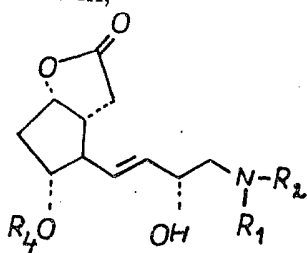
Například tetrahydropyranylovou skupinu je možno do molekuly zavést tím, že se sloučenina obsahující volnou hydroxylovou skupinu nechá reagovat s 3,4-dihydro-2H-pyranem. Reakce se provádí v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla v přítomnosti stop kyselého katalyzátoru. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou chlorované uhlovodíky, například dichlormethan; jako kyselého katalyzátoru je možno použít stop oxychloridu fosforečného nebo p-toluensulfonchloridu.

Trialkylsilylovou ochrannou skupinu je možno do molekuly zavést použitím trialkylsilylchloridu. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti činidla vážícího kyselinu, například v přítomnosti pyridinu;

p-fenylbenzoylovou ochrannou skupinu je možno odvodit od p-fenylbenzoylchloridu. Tuto ochrannou skupinu je možno zavést do sloučenin obecných vzorců X a též XI.

Tetrahydropyranylovou a trialkylsilylovou ochrannou skupinu je možno odštěpit účinkem kyselého činidla po skončení příslušné reakce. Pro tento účel se výhodně používá vodného roztoku kyseliny octové;

p-fenylbenzoylová skupina ve významu symbolu R_4 se automaticky odštěpí za podmínek Wittigovy reakce. Má-li se p-fenylbenzoylová skupina odstranit v některém dřívějším stupni postupu, například ze sloučenin obecného vzorce IX,



(IX)

kde R_1 , R_2 a R_4 mají výše uvedený význam, je možno ji odstranit uhlíčením draselným v methanolickém prostředí.

Sloučeniny obecného vzorce XI je možno přeměnit v příslušné sloučeniny obecného vzorce XII Wittigovou reakcí známým postupem. Jako činidla při Wittigově reakci je možno použít fosforanu, připraveného z tri-fenyl(4-karboxybutyl)fosfoniové soli. Při výhodném provedení se připraví dimethylsulfoxidový roztok dimsylnatria reakcí dimethylsulfoxidu s hydridem sodíku a k získanému dimsylnatriu se pak přidá trifenyl(4-karboxybutyl)fosfoniumbromid s následným přidáváním sloučeniny obecného vzorce XI. Vzniklá sloučenina obecného vzorce XII se pak může izolovat některým ze známých postupů, výhodně chromatograficky v koloně (například na silikagelu).

Sloučeniny obecného vzorce XI je možno připravit redukcí sloučenin obecného vzorce X. Redukce se provádí postupy obvyklými v chemii prostaglandinů. S výhodou se redukce provádí použitím diisobutylaluminhydridu v aprotickém rozpouštědle, například toluenu, při teplotách v rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou v rozmezí -70 až -80 stupňů Celsia.

Alternativně je možno obě hydroxylové skupiny sloučenin obecného vzorce X, kde R_4 znamená vodík, blokovat vhodnými ochrannými skupinami, například tetrahydropyranylovými. Reakce se provádí, jak výše popsáno.

Sloučeniny obecného vzorce X se připraví redukcí příslušných sloučenin obecného vzorce VIII. Jako redukčních činidel se používá komplexních borhydridů. Pro tento účel je například možno použít borhydridu zinku nebo borhydridu sodíku v etherickém prostředí. Touto redukcí se získají (S)-a (R)-isomery, podle konfigurace hydroxylové skupiny v poloze 15. Provádí-li se redukce borhydridem zinku, získají se (S)-isomer, odpovídající strukturou přírodnímu prostaglandinu, a (R)-isomer v poměru 1 : 1.

Podle výhodného provedení se redukce provádí lithium-tri(sek.butyl)borhydridem, přičemž asi 80 % produktu je tvořeno požadovaným (S)-isomerem, zatímco (R)-isomer se získá v množství pouze asi 20 %. Redukce se provádí v etherickém prostředí, výhodně ve směsi tetrahydrofuranu a etheru, s výhodou při teplotě pod -100 °C. Obvykle je výhodná teplota asi -130 °C, které je možno dosáhnout použitím chladicí lázně, tvořené směsí methylcyklohexanu a dusíku.

(S)- a (R)-isomery sloučenin obecného vzorce IX je možno, je-li to žádoucí, od sebe oddělit obvyklými způsoby, zpravidla chromatograficky na koloně. Tomuto stupni je však možno se vyhnout, zejména provádí-li se redukce lithium-tris(sek.butyl)borhydridem, poněvadž výsledný produkt se tak jako tak izoluje chromatograficky v koloně, což

umožňuje oddělení nežádoucího isomeru, přítomného v malém množství.

Ze sloučenin obecných vzorců IX a X, kde R_4 znamená p-fenylbenzoylovou skupinu, je možno tuto p-fenylbenzoylovou ochrannou skupinu odstranit působením alkálií, s výhodou působením uhličitanem draselným.

Sloučeniny obecného vzorce XII, kde R_1 znamená aryloxykarbonylovou, alkoxykarbonylovou nebo trihalogenalkoxykarbonylovou skupinu, je možno přeměnit v příslušné sloučeniny obecného vzorce XII, kde R_1 znamená vodík. Tato přeměna se s výhodou provádí ve směsi bromovodíku a ledové kyseliny octové.

Získané sloučeniny obecného vzorce XII, kde R_1 znamená vodík, je možno alkanoylovat nebo benzylovat činidly vhodnými k zavedení nižší alkanoylové nebo popřípadě substituované benzoylové skupiny do molekuly. Příkladem vhodných reakčních činidel jsou acetylchlorid, anhydrid kyseliny octové nebo benzoylchlorid.

Získané sloučeniny obecného vzorce XII, kde Q znamená vodík, je možno přeměnit v příslušné estery, kde Q znamená nižší alkylovou skupinu. Esterifikace se provádí známým způsobem, například použitím diazomethanu.

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu se přemění ve své příslušné soli běžnými postupy, například reakcí kyseliny s příslušnou zásadou.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VIII jsou nové a lze je připravit níže popsány postupy. Amin obecného vzorce I,



kde R_2 má výše uvedený význam, se acyluje chloridem kyseliny obecného vzorce II,



kde R'_1 znamená alkanoylovou, trihalogenalkanylovou nebo popřípadě substituovanou benzoylovou skupinu, v přítomnosti činidla vážícího kyselinu, známým způsobem. Mají-li se připravit sloučeniny obecného vzorce III,



kde R_1 znamená alkoxykarbonylovou, trihalogenalkoxykarbonylovou nebo aralkoxykarbonylovou skupinu, nechá se amin obecného vzorce I reagovat s alkylesterem nebo arylesterem kyseliny chlormravenčí.

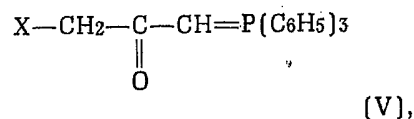
K přípravě sloučenin obecného vzorce IV,



kde

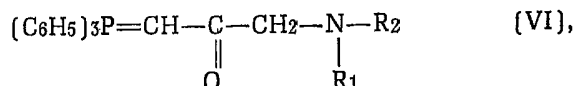
Me znamená alkalický kov a

R_1 a R_2 mají uvedený význam, se kyselý proton ve sloučenině obecného vzorce III nahradí atomem alkalického kovu pomocí silné zásady, například alkylolithia, s výhodou butyllithia nebo hydridu alkalického kovu. Získaná sloučenina obecného vzorce IV se pak nechá reagovat s fosforanem obecného vzorce V,

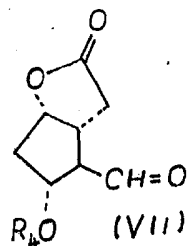


kde X znamená halogen.

Reakce se provádí známým způsobem. Takto připravená sloučenina obecného vzorce VI,

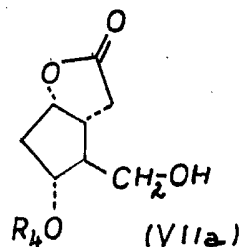


kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, se známým způsobem nechá reagovat s Coreyovým aldehydem obecného vzorce VII,



kde R_4 má výše uvedený význam.

Coreyův aldehyd obecného vzorce VII se výhodně připravuje — vzhledem k jeho nestálému charakteru — in situ oxidací příslušného alkoholu obecného vzorce VIIa,



kde R_4 má výše uvedený význam.

Získaná sloučenina obecného vzorce VIII se oddělí od trifenyfosfinoxidu způsobem popsáným v souvislosti s Wittigovou reakcí (chromatograficky v koloně).

Sloučeniny obecného vzorce XII se vyznačují cennými farmaceutickými vlastnostmi. Biochemickými testy, provedenými na dělohách krys chovaných v Krebs-Ringerově bikarbonátovém roztoku, bylo dokázáno, že sloučeniny podle vynálezu se vyznačují přibližně stejnou účinností jako prostaglandin F_{2α}. Vyvolávají silnější stahy v přítomnosti adrenergických blokujících činidel. Zvyšují lipolýzu epidermálních tukových tkání krys. V tomto ohledu mají silnější účinek než přírodní catecholaminy.

Vzhledem k výše uvedeným výsledkům mají sloučeniny podle vynálezu dvojí účinek. Mohou působit jako catecholamin nebo jako prostaglandin, podle toho, na které orgány působí, a podle použitého prostředí při aplikaci. Použije-li se catecholaminových inhibitorů, převažuje prostaglandinový charakter. Terapeuticky je obzvlášť důležitý účinek na tukové tkáně a hladké svalstvo, zejména na dělohu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné pro regulaci gastrické sekrece a pro rozptýlení shluků krevních destiček, způsobujících trombózu.

Sloučeniny podle vynálezu se výhodně aplikují v dávkách v rozmezí 0,1 až 5 µg/kg/min v podobě infúzí. Stejných dávek je též možno použít pro regulování metabolismu mastných kyselin.

Stimulačního účinku sloučenin podle vynálezu na hladké svalstvo lze využít pro potenciaci účinku známých činidel působících stimulačně na hladké svalstvo; v dávkách od 0,001 do 25 µg/kg. Na druhé straně jsou tyto sloučeniny vhodné u savců pro vyvolání potratu, porodních bolestí a pro regulaci menstruace nebo pro rozšíření děložního hrdla intravaginální, nitroděložní nebo intravenózní aplikací. Pro výše uvedené účely se sloučeniny podle vynálezu používají v jednotkových dávkách v rozmezí 1 µg až 20 mg nebo intravenózně v infúzních dávkách v rozmezí 5 až 50 mg/kg/h. Přesná dávka závisí na stáří, stavu a hmotnosti osoby nebo zvířete, jimž se sloučenina podle vynálezu má aplikovat.

Sloučeniny popsané obecným vzorcem XII a jejich farmaceuticky vhodné netoxické soli se mohou formulovat ve farmaceutické prostředky metodami obvyklými ve farmaceutickém průmyslu. Tyto prostředky mohou být v tuhé formě, například tobolky nebo tablety, v polotuhé formě, například masti, nebo v kapalně formě, například roztoky, suspenze nebo emulze. Aplikace těchto prostředků se s výhodou provádí parenterálně nebo vaginálně. Prostředky obsahují obvyklý tuhý nebo kapalný farmaceutický nosič nebo excipient, například vodu, vodný roztok octanu sodného, normální fyziologický roztok.

Dále uvedené příklady vynález blíže objasňují, aniž omezují jeho rozsah.

Příklad 1

Do baňky s kulovitým dnem a čtyřmi hrdly, opatřené chladičem, míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou, se v atmosféře dusíku naváží 12 g suspenze hydridu sodíku (0,1 molu; 20% suspenze v parafinovém oleji). Pak se přidá 358 ml bezvodého dimethoxyethanu a k získané suspenzi se při teplotě místnosti přilije roztok 10,1 g (0,1 molu) N-propylacetamidu v 50 ml bezvodého dimethoxymethanu, přičemž se směsí důkladně míchá. Vzniklá směs se zahřívá pod zpětným chladičem po 2 hodiny, načež se ochladí na teplotu místnosti, přičemž se vzniklá sodná sůl amidu získá v podobě gelové sraženiny. K reakční směsi se přidá 35,3 g (0,1 molu) trifenylchloracetonylfosforanu, suspendovaných v 50 ml bezvodého dimethoxyethanu.

Reakční směs se zahřívá po další 2 hodiny, přičemž se sraženina soli amidu pomalu rozpustí. Dimethoxyethan se oddestiluje a zbytek se vyjme ethylacetátem, promyje nejprve vodou, pak solným roztokem, načež se vysuší síranem sodným a odpaří.

Získá se 44 až 46 g surového trifenyl-[N-propylacetylamin]acetonylfosforanu. Teplota tání po překrystalování ze směsi tetrahydrofuranu a etheru je v rozmezí 147 až 148 °C.

Výtěžek: 34,7 g (83 % teorie),

IR: 3 080, 1 640, 750, 720, 695 cm⁻¹,
NMR (CDCl₃) δ = 7,4 — 8,0 (m, 15H, aromatický),

δ = 3,65 — 4,25 (kompl. 3H, PCH + COCH₂N),

δ = 3,52 (t, 2H, NCH₂, J = 7 Hz),

δ = 2,17 (s, 3H, COCH₃),

δ = 1,1 — 2,0 (m, 2H, CH₂CH₃),

δ = 0,9 (t, 3H, CH₂CH₃).

Příklad 2

Do baňky s kulovitým dnem a čtyřmi hrdly, opatřené kapací nálevkou, míchadlem, teploměrem a sušicí trubicí, naplněnou chlorem vápenatým, o obsahu 2 000 ml, se odměří 290 ml roztoku chloru o koncentraci 0,049 g/ml v chloridu uhličitém (0,2 molu). Vzniklý roztok se ochladí v lázni, tvořené směsí chloroformu a suchého ledu, na teplotu -10 °C a při této teplotě se přidá 24,8 g (0,1 molu) thioanisolu ve 200 ml bezvodého dichlormethanu. Směs se míchá 30 minut, načež se ochladí na teplotu -25 °C a přikape se 35,2 g (0,1 molu) (-)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-4β-hydroxymethyl-5α-(4-fenylbenzoyloxy)-2-oxo-cyklopenta[b]furanu. Po skončení přidavku se reakční směs míchá při uvedené teplotě po 2 hodiny.

Pak se přikape 40,4 g (0,4 molu) triethylaminu ve 200 ml dichlormethanu a teplota reakční směsi se nechá vystoupit na teplotu místnosti. Reakční směs se poté vlije do 1

litru 1 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se oddělí, organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku.

Získaný tuhý produkt se suspenduje za studena v etheru a vzniklé bílé krystaly se odfiltrují. Získá se 26,4 g (-)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-4β-formyl-5α-(4-fenylbenzoyloxy)-2-oxo-2H-cyklopenta[b]furanu.

Ve 250 ml baňce s kulovitým dnem se k roztoku 34,2 g (0,082 molu) trifenyl(N-propylacetylamino)acetonylfosforanu ve 100 ml dichlormethanu přidá vzniklá sloučenina obecného vzorce VII. Je-li to žádoucí, je možno k reakční směsi přidat 0,01 molu kyseliny másečné jako katalyzátoru. Vzniklý roztok se ponechá stát přes noc, pak se zředí 200 ml dichlormethanu a promyje nejprve 200 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové o teplotě 0°C, pak 100 ml vody. Organická fáze se vysuší a odpaří. V podobě žluté olejovité kapaliny se získá 63 g (-)-3,3aβ,4,5,6,amino]-1-trans-butenyl]-5α-(4-fenylbenzoyloxy)-2-oxo-2H-cyklopenta[b]furanu.

Výtěžek: 28,9 g (59,2 %);

$R_f = 0,3$ (5 % methanol/ethylacetát),
IR [kapalná vrstva]: 3 080, 2 900, 1 780, 1 720, 1 700, 1 650, 975, 755 a 695 cm^{-1} ,

NMR (CDCl_3): $\delta = 7,2 - 8,2$ (m, 9H aromatické protony),

$\delta = 6,2 - 7,2$ (d + dd, 2H, trans olefinové protony, $J = 36$ Hz),

$\delta = 4,9 - 5,5$ (m, 2H, OCH),

$\delta = 4,3$ (s, 2H, COCH_2N),

$\delta = 3,0 - 3,4$ (m, 2H, CH_2N),

$\delta 2,13$ (s, 3H, COCH_3),

$\delta - 0,9$ (t, 3H, CH_2CH_3).

Příklad 3

Do vysušené baňky o obsahu 250 ml s kulovitým dnem a čtyřmi hrdly, opatřené míchadlem, odporovým teploměrem a přívodem pro plyn, zařízením pro probublávání tetrahydrofuranu a zátkou ze silikonového kaučuku, se vnese 30 ml (0,03 molu) lithium-tri(sek.butyl)borhydridu v tetrahydrofuranu (1 mol), 160 ml bezvodého etheru a 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se ochladí v pomalém proudu argonu na lázní, tvořené methylcyklohexanem nebo směsí etheru a petroletheru a kapalným dusíkem, na teplotu -130°C . Za důkladného míchání se během 30 minut k uvedenému roztoku lithium-tri(sek.butyl)borhydridu přidá zátkou ze silikonového kaučuku 4,9 (0,01 molu) (-)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-4β-[3-oxo-4-(N-propylacetylamino)-1-trans-butenyl]-5α-(4-fenylbenzoyloxy)-2-oxo-2H-cyklopenta[b]furanu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě v rozmezí -127 až -130°C . Reakční směs se sleduje chromatograficky

na tenké vrstvě (5% roztok methanolu v ethylacetátu).

R_f sloučeniny obecného vzorce VIII = 0,3,
 R_f sloučeniny obecného vzorce IX = 0,27.

Nadbytek redukčního činidla se rozloží 5 ml methanolu a reakční směs se vlije do 500 ml studeného 1 M vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáze se oddělí a protřepe se třemi 100ml dávkami ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí solným roztokem, vysuší síranem sodným, zahustí za sníženého tlaku na objem 100 ml, zředí 200 ml petroletheru a získaný roztok se chromatografuje na silikagelu 200 g, zrnění 0,063 až 0,2 mm). Borany alkalického kovu se vymyjí směsí petroletheru a ethylacetátu (2 : 1) a (-)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-oxo-4β-[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylacetylamino)-trans-1-butenyl]-5α-(4-fenylbenzoyloxy)-2H-cyklopenta[b]furan se eluuje směsí 5% methanolu s ethylacetátem.

Frakce odpovídající $R_f = 0,27$ (5 % methanolu/ethylacetát) se spojí a odpaří.

Výtěžek: 3,1 g (63,3 % teorie), v podobě žluté olejové kapaliny, další produkt z přechodové frakce: 0,4 g (8,15% teorie).

Celkový výtěžek: 3,5 g (71,5 % teorie),

$R_f = 0,27$ (směs 5 % methanolu s ethylacetátem),

IR (vrstva kapaliny): 3 450, 3 080, 2 950, 2 980, 1 770, 1 725, 750, 700 cm^{-1} ,

NMR (CDCl_3):

$\delta = 7,4 - 8,3$ (m, 9H, aromatické protony),

$\delta = 5,8$ (m, 2H, olefinické protony),

$\delta = 5 - 5,5$ (m, 2H, OCH),

$\delta = 4,45$ (m, 1H, OCH, allyl),

$\delta = 3 - 3,6$ (m, 4H, NCH_2),

$\delta = 2,13$ (s, 3H, COCH_3),

$\delta = 0,9$ (t, 3H, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3)

Příklad 4

V baňce s kulovitým dnem o obsahu 250 ml se v 50 ml bezvodého methanolu rozpustí 4,9 g (0,01 molu) (-)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-oxo-4β-[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylacetylamino)-trans-1-butenyl]-5α-(4-fenylbenzoyloxy)-2H-cyklopenta[b]furanu a přidá se 1,5 g (0,011 molu) kalcinovaného a rozmělněného uhlčitanu draselného. Baňka je opatřena sušicí trubicí, naplněnou chloridem vápenatým, a suspenze se míchá magnetickým míchadlem při teplotě místnosti.

Průběh reakce se sleduje chromatograficky na tenké vrstvě (směs 5 % methanolu a ethylacetátu), reakce je skončena po uplynutí 1 hodiny.

R_f sloučeniny obecného vzorce IX = 0,27,
 R_f sloučeniny obecného vzorce X = 0,05 a
 R_f methylesteru kyseliny 4-fenylbenzoové = 0,95.

Reakční směs se pak neutralizuje 1 M methanolvým roztokem kyseliny chlorovodíkové na hodnotu pH 6, načež se methanol oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek, obsahující více složek a tuhé a kapalné fáze, se rozpustí ve 100 ml směsi petroletheru a ethylacetátu (2 : 1) a roztok se chromatografuje v koloně se silikagelem. Methylester kyseliny 4-fenylbenzoové se eluuje směsí petroletheru a ethylacetátu (2 : 1), zatímco (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-5 α -hydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylacetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyklopenta[b]-furan se eluuje směsí 10 % methanolu s ethylacetátem.

Výtěžek: 2,93 g (93,4 % teorie), v podobě žluté olejové kapaliny,
 R_f = 0,33 (směs 10 % methanolu s ethylacetátem),
 IR (vrstva kapaliny): 3 450, 2 950, 2 980, 1 775, 1 635 cm^{-1} ,

NMR (CDCl_3):

δ = 5,65 (m, 2H, olefinické protony),
 δ = 5,0 (m, 1H, OCH , lakton),
 δ = 4,35 (m, 1H, OCH allylový proton),
 δ = 4,10 (m, 1H, OCH), zaměnitelné OH protony 2H,
 δ = 3,1 – 3,5 (m, 4H, NCH_2),
 δ = 2,13 (s, 3H, COCH_3),
 δ = 0,9 (t, 3H, CH_2CH_3 , J = 7 Hz).

Příklad 5

Do baňky o obsahu 250 ml s kulovitým dnem a čtyřmi hrdly, opatřené míchadlem, teploměrem, přívodem plynu, kapací nálevkou a zařízením pro probulbávání bezvodého tetrahydrofuranu, se vnese roztok 3,1 g (0,01 molu) (-)-2,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-5 α -hydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylacetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyklopenta[b]furanu v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu, baňka se propláchne bezvodým argonem a její obsah se ochladí na teplotu -78°C v lázni, tvořené směsí acetonu a suchého ledu, přičemž se baňkou nechá procházet mírný proud argonu.

Za důkladného míchání se během 30 minut přidá k ochlazenému roztoku 6,4 g (0,046 molu) diisobutylaluminiumhydridu v 70 ml bezvodého toluenu. Před skončením přidavku ustane vyvíjení plynu. Po skončení přidavku se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě -78°C . Průběh reakce se sleduje chromatograficky na tenké vrstvě, reakce je skončena po jednohodinovém míchání (po zpracování vzorku směsí ethylacetátu a chlořidu amonného).

Reakční směs se rozloží přidáním 10 ml 2 N roztoku hydrogensulfátu sodného. Pak se odstraní chladicí lázeň, teplota směsi se ponechá vystoupit na 0°C a pH směsi se upraví na rozmezí 3 až 4 přidáním 2 M roztoku hydrogensulfátu sodného. Organická fáze se oddělí v dělicí nálevce. Vodná fáze se 6X protřepe vždy 50 ml ethylacetátu, spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. V podobě žluté olejové kapaliny se získají 3 g (výtěžek 97 % teorie) surového (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2,5 α -dihydro-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylacetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyklopenta[b]furanu.

Připraví se vzorek pro chromatografickou analýzu na sloupci silikagelu za použití směsi 20 % methanolu s ethylacetátem; frakce odpovídající R_f = 0,095 (směs ethylacetátu s kyselinou octovou v poměru 20 : 4) se spojí.

IR (vrstva kapaliny): 3 400, 2 950, 2 975, 1 630, 1 010, 1 060, 1 070, 1 110 cm^{-1} ,

NMR (CDCl_3):

δ = 5,65 (m, 3H, 2 olefinické protony + OCHO),
 δ = 4 – 4,7 (m, 3H, OCH allyl, OCH 5 β , OCH 6a β) zaměnitelné protony 3H,
 δ = 3,1 – 3,6 (m, 4H NCH_2),
 δ = 2,13 (s, 3H, COCH_3),
 δ = 0,9 (t, 3H, CH_2CH_3).

Příklad 6

Po propláchnutí argonem se do baňky s kulovitým dnem a čtyřmi hrdly, o obsahu 500 ml, opatřené magnetickým míchadlem a přípojem pro přivádění plynu, uzávěrem ze silikonového kaučuku, přípojem pro vakuum a zabroušenou zátkou, naváží 10,8 g (0,09 molu) 20% suspenze hydridu sodíku v parafinovém oleji. Pak se k suspenzi přidá 10 ml bezvodého petroletheru.

Směs se míchá magnetickým míchadlem, pak se ponechá usadit a petroletherová olejovitá fáze se odsaje injekční stříkačkou. Výše popsany postup se dvakrát opakuje a zbytek petroletheru se odstraní za sníženého tlaku. K hydridu sodíku vyloučenému z oleje se přidá 150 ml bezvodého dimethylsulfoxidu v baňce opatřené teploměrem a zařízením k probulbávání dimethylsulfoxidu, kterážto baňka se propláchne argonem. Suspenze se pak zahřeje pomalu na teplotu 75 stupňů Celsia v olejové lázni. Když teplota dosáhne 60°C , počne se vyvíjet stále se zvyšující množství vodíku, kteréžto vyvíjení ustane přibližně po 30 minutách. Vzniklý bledě žlutý roztok se míchá při teplotě v rozmezí 70 až 75°C po přibližně 60 minut, pak se ochladí na teplotu 15 až 20°C a ve čtyřech dávkách se přidá 20 g (0,045 molu) trifenyl(4-karboxybutyl)fosfoniumbromidu,

příčemž se odměrný válec vypláchne 50 ml bezvodého dimethylsulfoxidu. Vznik fosforanu se ihned projeví červeným zbarvením reakční směsi. Roztok se míchá při teplotě místnosti po 30 minut, načež se k reakční směsi přidá 3,12 g (0,01 molu) (-)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2,5α-dihydroxy-4β-[(3S)-hydroxy-4-(N-propylacetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyklopenta[b]furanu v roztoku ve 100 ml bezvodého dimethylsulfoxidu. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti. Po 18 hodinách je reakce skončena, jak se zjistí chromatograficky na tenké vrstvě (po rozložení vzorku, odebraného z reakční směsi, ethylacetátem a hydrogensulfátem sodným). U sloučeniny obecného vzorce XII $R_f = 0,23$ a u sloučeniny obecného vzorce XI $R_f = 0,09$ (směs ethylacetátu a kyseliny octové 20 : 4).

Reakční směs se pak vlije do směsi 400 ml 2 M roztoku hydrogensulfátu sodného, 100 ml ledové vody a 150 ml ethylacetátu. Směs se protřepe v dělicí nálevce, organická fáze se oddělí a vodná fáze (pH = 1) se 6X extrahuje vždy 100 ml podíly ethylacetátu. Organická fáze se ochladí, spojí a 3X promyje vždy 50 ml podíly hydroxidu sodného při teplotě 0°C. Alkalické extrakty se spojí, přidá se 100 ml ethylacetátu a roztok se okyslí na pH 3 opatrným přidáním 2 M roztoku hydrogensulfátu sodného při teplotě 0°C. Organická fáze se vysuší síram sodným a odpaří, čímž se získá 3,7 g surového produktu v podobě tmavohnědé olejovité kapaliny.

Surový produkt se chromatografuje na 300 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu a kyseliny octové (20 : 4).

Jímají se produkty odpovídající skvrně při $R_f = 0,62$ ve směsi methanolu, ethylacetátu a kyseliny octové (5 : 20 : 4). Výtěžek činí 2,2 g (62,5 % teorie). Získaná kyselina (+)-9α,11α,15(S)-trihydroxy-16-(N-propylacetyl-amino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienová je znečištěna stopami kyseliny (N-acetyl-7-aza-prostaglandin F_{2α})-octové. Přečistí se opakovanou chromatografií v koloně, prováděnou na 100 g silikagelu za použití acetonu jako elučního činidla.

Jako hlavní frakce se získá 1,73 g (78 %, počítáno na chromatografovaný surový produkt) žluté viskózní olejové kapaliny, $R_f = 0,62$ (směs methanolu, ethylacetátu a kyseliny octové (5 : 20 : 4),

NMR (CDCl₃):

$\delta = 5,6$ a
 $\delta = 5,4$ (m, 2H + 2H, trans a cis olefinické protony),
 $\delta = 3,9$; 4,15 a 4,3 (1 — 1m, 3H, 9-OCH₃, 11-OCH₃ a 15-allyl-OCH₃ protony) zaměnitelné protony,
 $\delta = 3,15$ až 3,6 (m, 4H, NCH₂),
 $\delta = 2,13$ (s, 3H, COCH₃),
 $\delta = 0,95$ (t, 3H, CH₂CH₃, J = 7 Hz),

IR (vrstva kapaliny): 3 400, 1 730, 1 630, 1 445, 1 260, 1 025, 960 cm⁻¹,
specifická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ (\pm 2)$
(c = 1,2, tetrahydrofuran).

Příklad 7

Obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak za použití 19,3 g (0,1 molu) N-propylbenzyluretanu místo N-propylacetamidu se získá 39,7 g (78 % teorie) trifenyln-propylbenzyloxykarbonylamino)acetonylfosforanu.

Teplota tání 111 až 112°C,

IR (KBr): 1 705, 7 520, 1 390, 1 230, 1 100, 740, 705, 695 cm⁻¹,

NMR (CDCl₃):

$\delta = 7,1 - 8$ (m, 20H, aromatické protony),
 $\delta = 5,2$ (s, OCH₂, 2H)
 $\delta = 3,9 - 4,8$ (m, 3H, PCH + COCH₂N).

Příklad 8

Podobným postupem jako v příkladu 1, avšak za použití 13,1 g (0,1 molu) N-propylethyluretanu místo N-propylacetamidu se získá 35,1 g (78,3 % teorie), trifenyln-propylethoxykarbonylamino)acetonylfosforanu,

Teplota tání 92 až 94°C.

IR (KBr): 1 695, 1 580, 1 390, 1 240, 1 100, 750, 715 a 695 cm⁻¹,

NMR (CDCl₃):

$\delta = 7 - 7,9$ (m, 15H, aromatické protony),
 $\delta = 3,9 - 4,6$ (m, 5H, PCH + CHCH₂N + OCH₂), kvartet, 4,1, J = 8Hz).

Příklad 9

Podobným postupem jako v příkladu 2, avšak za použití 41,8 g (0,082 molu) trifenyln-propylbenzyloxykarbonylamino)acetonylfosforanu místo trifenyln-propylacetylamin)acetonylfosforanu se získá 35,9 g (63 % teorie) (-)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-oxo-4β-[3-oxo-4-(N-propylbenzyloxykarbonylamino)-trans-butenyl]-5α-(4-fenylbenzyloxy)-2H-cyklopenta[b]furanu, $R_f = 0,3$ (směs petroletheru s ethylacetátem 1 : 1) a 0,85 (ethylacetát),

NMR (CDCl₃):

$\delta = 7,4 - 8,3$ (m, 14H, aromatické protony),
 $\delta = 6,15 - 7,2$ (d + dd, 2H, trans-olefinické protony, J = 36 Hz),
 $\delta = 5,0 - 5,5$ (m, 4H, 5β a 6aβ-protony a benzyl CH₂),

$\delta = 4,25$ (s, 2H, COCH₂N),
 $\delta = 3,3$ (t, 2H, NCH₂, J = 7 Hz),
 $\delta = 0,9$ (t, 3H, alifatické methylové protony).

Příklad 10

Postupuje se jako v příkladu 3, avšak místo (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-4 β -[3-oxo-4-(N-propylacetyl-amino)-1-trans-butenyl]-5 α -(4-fenylbenzoyloxy)-2-oxo-2H-cyklopenta[b]furanu se použije 5,7 g (0,01 molu) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -[3-oxo-4-(N-propylbenzyloxykarbonylamino)-1-trans-butenyl]-5 α -(4-fenylbenzoyloxy)-2H-cyklopenta[b]furanu. Získá se 4,4 g (76,5 % teorie) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylbenzyloxykarbonylamino)-1-trans-1-butenyl]-5 α -(4-fenylbenzoyloxy)-2H-cyklopenta[b]furanu,

$R_f = 0,39$ (směs ethylacetátu s petroletherem 3 : 2),

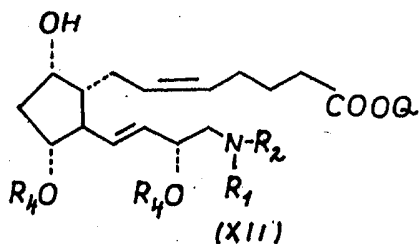
R_f u sloučeniny obecného vzorce IX, mající (R)-konfiguraci = 0,31 (směs ethylacetátu s petroletherem 3 : 2),

NMR (CDCl₃):

$\delta = 7,3 - 8,2$ (m, 14H, aromatické protony),
 $\delta = 5,7$ (m, 2H, olefinické protony),
 $\delta = 4,9 - 5,45$ (m, 4H, 5 β a 6a β a benzylové CH₂ protony);
 $\delta = 4,35$ (m, 1H, CHOH)
 $\delta = 3 - 3,5$ (m, 4H, CH₂N).

Příklad 11

Podobným postupem jako v příkladu 5, avšak za použití 3,0 g (0,01 molu) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-5 α -hydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylbenzyloxykarbonylamino)-trans-1-butenyl]-2H-cyklopenta[b]furanu místo (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2-oxo-5 α -hydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylacetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyklopenta[b]furanu,



kde

-2H-cyklopenta[b]furanu, se získá 2,9 g (97 procentní teorie) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2,5 α -dihydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylbenzyloxykarbonylamino)-trans-1-butenyl]-2H-cyklopenta[b]furanu,

$R_f = 0,09$ (směs ethylacetátu s petroletherem 2 : 1),

NMR (CDCl₃):

$\delta = 5,75$ (m, 3H, olefinické protony + OCHO protony),
 $\delta = 5,2$ (s, 2H, benzylové CH₂ protony),
 $\delta = 4,25 - 4,8$ (m, 3H, 5 β ,6a β a allylové CHO protony),
 $\delta = 3 - 3,5$ (m, 4H, CH₂N).

Příklad 12

Postupem jako v příkladu 6, avšak za použití 3,0 g (0,01 molu) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2,5 α -dihydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylbenzyloxykarbonylamino)-1-trans-butenyl]-2H-cyklopenta[b]furanu místo (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -hexahydro-2,5 α -dihydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylacetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyklopenta[b]furanu, se získá 3,17 g (65 % teorie) (+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroxy-16-(N-propylbenzyloxykarbonylamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienové kyseliny, $R_f = 0,28$ (směs benzenu, dioxanu a kyseliny octové 20 : 20 : 1),

NMR (CDCl₃):

$\delta = 5,6$ a
 $\delta = 5,4$ (m, 2H+2H, trans- a cis-olefinické protony),
 $\delta = 5,15$ (s, 2H, benzylové CH₂ protony),
 $\delta = 3,95, 4,1$ a $4,3$ (1 — 1m, 3H, 9-OCH, 11-OCH a 15-allylový OCH proton),
 $\delta = 3 - 3,5$ (m, 4H, CH₂N),
 $\delta = 0,85$ (t, 3H, koncové methylové protony).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových, opticky aktivních derivátů prostaglandinu F_{2 α} nebo jejich racemátů obecného vzorce XII,

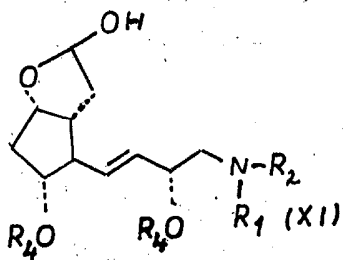
R¹ znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trihalogenalkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, trihalogenalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo fenoxycarbonylovou nebo benzyloxykarbonylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitro skupinou nebo halogenem,

R² vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁴ vodík nebo ochrannou skupinu a

Q vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 ato-

my uhlíku nebo farmaceuticky vhodný netoxický kation, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce XI,



kde

R₁ a R₂ mají výše uvedený význam a R₄ znamená vodík nebo ochrannou skupinu, nechá reagovat s fosforanem, připraveným z trifenyl-[4-karboxybutyl]fosfoniové soli, a popřípadě se od takto získané sloučeniny obecného vzorce XII odštěpí ochranná skupina R₄, a popřípadě se sloučenina obecného vzorce XII, kde Q znamená vodík, přemění v alkylester s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo ve farmaceuticky nezávadnou sůl.