ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241102

(11) (B2)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 307/93
C 07 C 177/00
// A 61 K 31/557

(22) Přihlášeno 09 04 82
(21) PV 2561-82
(32) (31)(33) Právo přednosti od 14 04 81
(962/81, 963/81 a 964/81)
Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 16 07 85

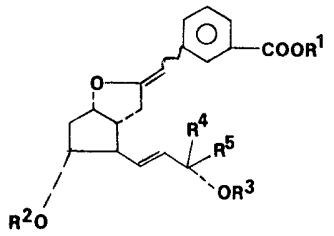
(45) Vydáno 15 12 87

(72) Autor vynálezu
SZÉKELY ISTVÁN dr., DUNAKESZI; KÉKESI KRISZTINA, DEBRECEN;
LOVÁSZ MARIANN dr.; BOTÁR SÁNDOR; HADHÁZY PÁL dr.;
RÁKÓCZI ISTVÁN dr., BUDAPEŠŤ; MUSZBEK LÁSZLÓ dr., DEBRECEN;
SKOPÁL JUDIT; STADLER ISTVÁN dr.; HORVÁTH KÁROLY dr.;
KOVÁCS GÁBOR dr.; KÖRMÖCZY PÉTER dr., BUDAPEŠŤ (MLR)

(73) Majitel patentu
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., BUDAPEŠŤ (MLR)

(54) Způsob výroby nových 2,3,4-trinor-m-interfenylenprostacyklinových derivátů

Předmětem vynálezu je způsob výroby 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylenprostacyklinových derivátů obecného vzorce I



(I)

tak, že se uvede v reakci odpovídající dicyklický laktol s reaktivním fosforanem, připraveným z trifenyl-m-karbobenzylfosfoniumhalogenidu a silné zásady, výsledný prostaglandinový derivát se popřípadě esterifikuje a v případě, že obsahuje volnou aminoskupinu, chrání se tato aminoskupina acylací, načež se prostaglandinový derivát uvede v reakci s elektrofilním činidlem obecného vzorce

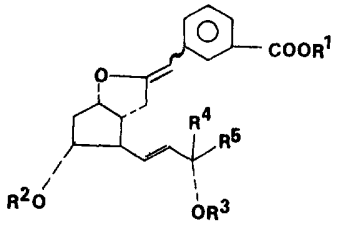
E-X

a výsledný halogenovaný derivát PGI_1 se dále zpracovává odštěpením halogenovodíku.

Nové sloučeniny obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu mají cenné biologické vlastnosti a je možno je užít především k léčbě stavů, při nichž je nutno dosáhnout inhibice shlukování krevních destiček.

Vynález se týká způsobu výroby nových 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylenprostaglandinových derivátů, které je možno použít jako součást farmaceutických prostředků.

Nové sloučeniny, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu, odpovídají obecnému vzorci I



(I)

kde

R^1 znamená atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, kation alkalického kovu nebo primární, sekundární, terciární nebo kvarterní amoniový kation,

R^2 a

R^3 znamenají atom vodíku, alkanoylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, tetrahydropyranylový zbytek, etoxyetylový zbytek nebo trialkylsilylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,

R^4 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^5 znamená hexyl, heptyl, fenoxymetyl nebo m-trifluormetylfenoxymetyl, nebo

R^5 znamená skupinu obecného vzorce

kde

Z znamená aminoskupinu nebo alkylaminoskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, benzoylaminoskupinu nebo tosylaminoskupinu a

R^6 znamená alkylový zbytek o 4 až 6 atomech uhlíku, fenyl nebo benzyl.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou prostacyklinové analogy a brání agregaci krevních destiček, uvolňují krevní sraženinu, rozšiřují cévy, mají ochranný účinek na buňky a příznivý účinek na hojení vředů.

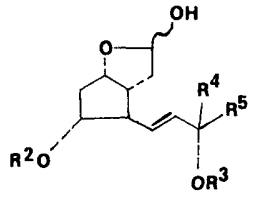
Prostacyklin (PGI_2) je endogenní látka. Poprvé byla popsána v publikacích J. Vane a další Nature 1976, 263, 663, Prostaglandins 1976, (12), 685, 897. Tito autoři také prokázali, že PGI_2 má antiagregační a desagregační účinek při srážení krve a v oběhovém systému.

Přestože chemická syntéza prostacyklinu byla propracována několika skupinami výzkumných pracovníků, jak je shrnuto například v Angewandte Chemie International Edition 1978 (17), 293 a v literárních citacích, které jsou v této publikaci uvedeny, je zavedení prostacyklinu do léčby například k profylaxi srdečního infarktu silně omezeno tím, že exocyklický enoléter, který se nachází v prostacyklinové struktuře je velmi nestálý. Sodná sůl prostacyklinu je stálá, dobře skladovatelná sloučenina, avšak volná kyselina PGI_2, která se uvolňuje ze sodné soli za fyziologických podmínek se rychle hydrolyzuje na 6-keto-$PGF_{1\alpha}$, tato látka již nemá stejné biologické účinky jako PGI_2. Výzkum analogů

prostacyklinů je po celém světě zaměřen na získání sloučenin, které jsou chemicky stálejší než PGI_2 a mají stejný nebo pokud možno specifičtější biologické účinky.

2,3,4-trinor-m-interfenylen-PGI_2 sloučeniny, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu jsou chemicky daleko stálejší než prostacyklin, jejich poločas je několik dnů i při pH 1. Je to způsobeno patrně působením fenylové skupiny v konjugované poloze vzhledem k enoletheru, protože elektronový systém fenylové skupiny potlačuje reaktivitu enoleteru vzhledem ke konjugaci. Mimoto tato struktura není přístupná hydrolýze, která je jinak katalyzována karboxylovou skupinou vlastního prostacyklinu.

Způsob výroby nových sloučenin obecného vzorce I spočívá v tom, že se uvede v reakci dicyklický laktol obecného vzorce II

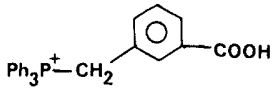


(II)

kde

R^2, R^3, R^4 a R^5 mají svrchu uvedený význam,

v dipolárním aprotickém rozpouštědle s fosforanem, který se tvoří z fosfoniové soli obecného vzorce III

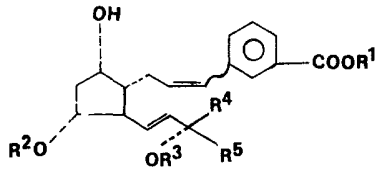


(III),

kde

Ph znamená fenylovou skupinu a
X^- znamená jednovazný anion,

za přítomnosti silné zásady a výsledný prostaglandinový derivát obecného vzorce IV



(IV),

kde

R^1 znamená atom vodíku a
R^2, R^3, R^4 a R^5 mají svrchu uvedený význam,

se popřípadě esterifikuje za vzniku derivátu obecného vzorce IV, v němž R^1 znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku a R^2, R^3, R^4 a R^5 mají výše uvedený význam a v případě, že substituent R^5 výsledného prostaglandinového derivátu obsahuje volnou aminoskupinu ve skupině Z, se výsledná látka acyluje acylačním činidlem, obsahujícím trifluoracetylovou skupinu a výsledný prostaglandin obecného vzorce IV, v němž R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 mají význam, uvedený v obecném vzorci I za předpokladu, že v případě, že R^5 znamená skupinu obecného vzorce

kde

R^6 má výše uvedený význam a
Z má svrchu uvedený význam s výjimkou aminoskupiny,

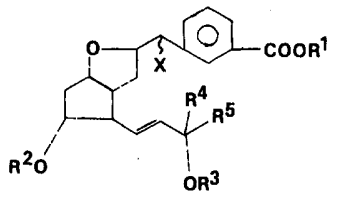
se zpracovává působením elektrofilního reakčního činidla obecného vzorce

E-X

kde

X znamená atom halogenu a
E znamená atom halogenu nebo N-sukcinimidoskupinu,

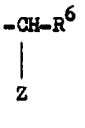
v organickém rozpouštědle nebo ve dvoufázovém prostředí, obsahujícím vodu a organické rozpouštědlo, nemísitelné s vodou, popřípadě za přítomnosti činidla, které váže kyselinu a výsledný halogenovaný derivát PGI_1 obecného vzorce V



(V),

kde

X znamená atom halogenu a
R^1, R^2, R^3 a R^4 mají význam, uvedený v obecném vzorci I za předpokladu, že
R^5 znamená skupinu obecného vzorce



kde

R^6 má výše uvedený význam a
Z má odlišný význam od volné aminoskupiny,

se uvede v reakci se zásadou a popřípadě se výsledná sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I saponifikací, deacylací nebo tvorbou soli.

V průběhu reakce v některých případech dochází k tomu, že se získá derivát obecného vzorce IV, v němž Z znamená volnou aminoskupinu, a v tomto případě je nutno tento derivát acylovat před reakcí s elektrofilním reakčním činidlem. Znamená to, že se vždy získá výsledný produkt obecného vzorce V, v němž Z má odlišný význam od volné aminoskupiny.

Tato acylovaná aminoskupina se pak v průběhu způsobu podle vynálezu deacyluje v případě, že Z znamená halogenovanou alkanoylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, jinak ve významu Z zůstává acylovaná aminoskupina.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II jsou příslušně substituované deriváty 3,3aβ, 4,5,6,6aβ-hexahydro-2-hydroxy-4β-(3-hydroxy-1-trans-oktenyl)5α-hydroxy-2H-cyklopent[b]furanu, známého meziproduktu pro výrobu prostaglandinových sloučenin. Tyto meziprodukty je možno připravit známými způsoby, uvedenými například v publikacích Prostaglandin Research, 237 a 239 (P. Crabbe, Academic Press 1977), J. S. Bindra, R. Bindra: Prostaglandin Synthesis, Academic Press 1977, str. 462 a kapitola 10.

Sloučeniny obecného vzorce II se uvádějí v reakci v aprotickém rozpouštědle s reaktivním fosforanem, který se připravuje přímo v reakční směsi z trifenyl-m-karbobenzylfosfoniumhalogenidu a silné zásady za vzniku 2,3,4-trinor-m-interfenylen-$PGF_{2\alpha}$ derivátu obecného vzorce IV.

V případě, že výsledná sloučenina obecného vzorce IV obsahuje volnou aminoskupinu v substituentu R^5, chrání se tato volná aminoskupina nejprve acylací a pak se sloučenina uvede v reakci s elektrofilním reakčním činidlem obecného vzorce E-X za vzniku cyklického 2,3,4-trinor-m-interfenylen-PGI_1 derivátu obecného vzorce V. Jako elektrofilní činidlo obecného vzorce E-X je možno použít například jod, brom, N-bromsukcinimid nebo N-chlorsukcinimid, X tedy může znamenat atom chloru, bromu nebo jodu ve výsledném cyklickém derivátu obecného vzorce V.

Pak se v PGI_1 derivátu obecného vzorce V odštepuje halogenvodík za vzniku požadovaného 2,3,4-trinor-m-interfenylen-PGI_2 derivátu obecného vzorce I. Toto odštěpení se provádí tak, že se cyklická halogenovaná sloučenina uvede ve styk se zásadou. například uhličitanem alkalického kovu, jako uhličitanem draselným, hydrogenuhličitanem alkalického kovu, jako hydrogenuhličitanem sodným, hydroxidem alkalického kovu, jako hydroxidem draselným, terciárním aminem, jako trietylaminem nebo pyridinem, mimoto je možno použít 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en (DBN) nebo 1,5-diazabicyklo[5,4,0]undec-5-en (DBU).

Výsledné produkty je možno snadno čistit chromatografií na sloupci silikagelu.

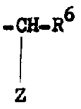
V případě, že má být připravena sloučenina obecného vzorce I, v němž R^2 a/nebo R^3 mají význam, odlišný od atomu vodíku je možno postupovat tak, že se odpovídající 2,3,4-trinor-m-interfenyl-PGI_1 sloučenina obecného vzorce V, která obsahuje volné hydroxyskupiny v polohách 11 a 15 převede na příslušný chráněný derivát a pak se z ní odštěpí halogenovodík. Další možný způsob spočívá v tom, že se nejprve připraví sloučenina obecného vzorce I s volnými hydroxyskupinami v polohách 11 a 15 a tato látka se pak podrobí acylaci, tetrahydrofuranylaci, etoxyetylaci nebo silylaci.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, je možno získat z odpovídajících karboxylových kyselin známým způsobem, například použitím diazoalkanů.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená kation alkalického kovu nebo primární, sekundární, terciární nebo kvarterní amoniový ion, je možno získat reakcí volných kyselin s příslušnými zásadami nebo aminy.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená kation alkalického kovu, je také možno získat tak, že se podrobí hydrolýze estery.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^5 znamená skupinu obecného vzorce

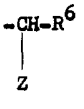


kde

R^6 má výše uvedený význam a
Z znamená volnou aminoskupinu,

je možno nejvýhodněji připravit tak, že se v posledním stupni zbaví ochranné skupiny chráněný aminoderivát. Z ochranných skupin, vhodných pro toto použití je nutno uvést zejména alkanoylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu, benzoyloveu skupinu, tosylovou skupinu, benzoyloxykarbonylovou skupinu a p-nitrofenoxykarbonylovou skupinu, tyto skupiny je možno snadno odštěpit známými způsoby.

V případě, že se jako výchozí látky použije sloučenina obecného vzorce II, v níž R^5 znamená skupinu obecného vzorce



kde

R^6 má výše uvedený význam a
Z znamená trifluoracetylaminoskupinu,

odštěpí se ochranná trifluoracetylová skupina za podmínek, při nichž se odštěpuje halogenovodík, čímž se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I s volnou aminoskupinou v poloze 16.

Pod pojmem "alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku" se v popisu vynálezu rozumí metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl a terc.butyl. Případně halogenované alkanoylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku jsou skupiny, odvozené od alkanů, které odpovídají uvedeným alkylovým zbytkům o 1 až 4 atomech uhlíku a mohou obsahovat jeden nebo větší počet atomů halogenu jako substituentu. Pod pojmem "atom halogenu" se rozumí atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Alkylové zbytky v trialkylsilylové skupině s alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku mohou být stejné nebo různé. Pod pojmem "alkylový zbytek o 4 až 6 atomech uhlíku" se rozumí n-butyl, n-pentyl a n-hexyl a rozvětvené isomery těchto zbytků.

V případě, že R^1 znamená kation alkalického kovu, může jít o ion sodíku, lithia nebo draslíku. Pod pojemm "primární, sekundární, terciární nebo kvarterní amoniový ion" se rozumí ionty, odvozené od necyklických nebo cyklických organických aminů s obsahem jednoho nebo většího počtu dusíkových atomů, kde podle druhu aminu dusíkový atom nese

jeden, dva, tři nebo čtyři substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo cykloalkyl o 5 až 8 atomech uhlíku, jako cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl nebo cyklooktyl. Alkylové zbytky, vázané na atom dusíku mohou rovněž nést substituenty, s výhodou hydroxylové skupiny.

Hlavním farmakologickým účinkem nových sloučenin, které je možno získat způsobem podle vynálezu je stejně jako v případě PGI_2 inhibice shlukování krevních destiček a schopnost rozpouštět již vytvořené shluky. Tyto účinky nových sloučenin byly zkoumány na plazmách, bohatých na krevní destičky (PRP) člověka a morčete způsobem podle Borna. Shlukování bylo vyvoláno tak, že k plazmě byl přidán adenosindifosfát v množství 4 μmol/ml a pak prostacykliny v koncentraci, nutné k dosažení 50% nebo 100% inhibice, čímž byla zjištěna koncentrace IC_{50} nebo IC_{100}. Výsledky těchto pokusů při použití sodné soli PGI_2 jako srovnávací sloučeniny jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Účinná látka	IC_{50} PRP člověka	IC_{100} PRP morčete
sodná sůl PGI_2	2 ng/ml	1,75 ng/ml
sodná sůl 5(Z)-2,3,4--trinor-1,5-inter-m--fenylen-20-metyl-PGI_2	12,5 ng/ml	14 ng/ml

Přestože nové sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu mají nižší antiagregační účinek než PGI_2 ve formě sodné soli, jsou pro léčbu velmi cenné, protože ve vodném prostředí jsou podstatně stálejší než PGI_2. Biologický poločas těchto látek, tj. doba, po které biologická účinnost látky se snižuje na polovinu, je 3 minuty pro PGI_2 ve vodném prostředí o pH 7 a přibližně 7 dnů za týchž podmínek v případě nových sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu.

Nové sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky, způsoby, které jsou samy o sobě známy při použití běžných farmaceutických ředidel, nosičů, plnidel, pomocných prostředků a dalších běžných přísad. Tyto farmaceutické prostředky mohou obsahovat v závislosti na způsobu a častosti podání zlomky nebo násobky účinné dávky sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

Způsob výroby metylesteru 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(tetrahydropyranyloxy)-16-fenoxy-PGF_2

250 mg (10,41 mmolu) hydridu sodíku se zavede do vysušené baňky se třemi hrdly, opatřené teploměrem, magnetickým míchadlem a pryžovým uzávěrem. Baňka se promyje dusíkem a pak se přidá 5 ml bezvodého dimetylsulfidu. Pak se baňka spojí s přívodem dusíku a baňkou se nechá procházet v pomalém proudu dusík přes rtuť, aby bylo možno udržet malý přetlak dusíku. Pak se suspenze pomalu zahřívá na 60 °C, čímž dojde k vývoji plynu. Jakmile přibližně po 1/2 hodině se přestane vyvíjet plyn, zahřeje se směs na teplotu 70 °C a při této teplotě se míchá 1/2 hodiny, Výsledný tmavě šedý roztok se zchladí na teplotu 15 °C a přidá se 2,45 g (5,68 mmolu) m-karboxybenzyl-trifenylfosfoniumchloridu předem vysušeného ve vakuu. Výsledný červený roztok se míchá 1/2 hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá roztok 1,57 g (2,59 mmolu) 3,3a,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-hydroxy-

-4β-(3-tetrahydropyranyloxy-4-fenoxybutenyl)-5α-tetrahydropyranyloxy-2H-cyklopenta[b]furan v 500 µl bezvodého dimetylsulfoxidu. Reakční směs se míchá hodinu při teplotě 60 °C, načež se vlije na směs 20 g ledu a 50 ml vody. Výsledný roztok se dvakrát extrahuje pokaždé 10 ml éteru, načež se pH vodné fáze upraví na hodnotu 4 až 5 vodným roztokem hydrogensíranu sodného o koncentraci 2 N a vodná fáze se čtyřikrát extrahuje pokaždé 20 ml éteru a pak dvakrát pokaždé 20 ml etylacetátu. Organické fáze se slijí, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 2,5 g surového produktu, který se rozpustí ve 20 ml éteru, roztok se zchladí na teplotu 0 °C, načež se po kapkách za stálého míchání přidává éterový roztok diazometanu, tak dlouho, až přetrvává žluté zabarvení diazometanu.

Postup reakce je možno sledovat chromatografií na tenké vrstvě silikagelu G při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1 jako elučního činidla, v tomto případě je hodnota R_f pro volnou kyselinu 0,52 a pro metylester 0,73, v případě, že reakce stále ještě není ukončena, je zapotřebí přidat k reakční směsi další éterový roztok diazometanu.

Éter se oddestiluje a výsledný surový metylester se podrobí chromatografii na sloupci, naplněném silikagelem. Jako eluční činidlo se použije směs benzenu a etylacetátu v poměru 2 : 1, frakce se zkouší chromatografií na tenké vrstvě silikagelu G při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1 jako elučního činidla. Frakce, které obsahují sloučeninu s hodnotou R_f 0,73 se slijí a odpaří. Tímto způsobem se ve výtěžku 70 % získá 1,426 g výsledné látky, R_f = 0,73 při použití desek silikagelu G a směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1, jako elučního činidla.

Příklad 2

Způsob výroby metylesteru 2,3,4,17,18, 19, 20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy--$PGF_{2\alpha}$

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se k reakční směsi přidá roztok 350 mg (1,29 mmolu) 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-hydroxy-4β-(3-hydroxy-4-fenoxy-1-trans-1-butenyl)-5α-hydroxy-2H-cyklopenta[b]furan v 450 µl bezvodého dimetylsulfoxidu. Tímto způsobem se ve výtěžku 77,5 % získá 401,9 mg výsledné sloučeniny.

NMR ($CDCl_3$): δ = 6,85 až 7,5 (m, 7H, aromatické protony), 7,5 až 8,05 (m, 2H, aromatické protony), 5,25 až 6,75 (m, 4H, olefinové protony), 3,92 (s, 3H, OCH_3) ppm.

Obdobným způsobem je možno získat také následující sloučeniny.

metylester 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-(m-trifluormetylfenoxy)--$PGF_{2\alpha}$

NMR ($CDCl_3$) : δ = 7,1 až 7,5 (m, 5H, aromatické protony), 7,5 až 8,05 (m, 3H, aromatické protony) ppm,

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-20-metyl-$PGF_{2\alpha}$

NMR ($CDCl_3$): δ = 0,89 (t, 3H, CH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 5,23 až 6,7 (m, 4H, olefinové protony), 7,2 až 7,55 (m, 2H, aromatické protony), 7,6 až 8,05 (m, 2H, aromatické protony) ppm.

R_f = 0,34 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1 a

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-20-etyl-$PGF_{2\alpha}$

R_f = 0,35 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1.

P ř í k l a d 3

Způsob výroby metylesteru 2,3,4,18,19,20-hexanor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(tetrahydropyranyloxy)-16-acetylamino-17-fenyl-$PGF_{2\alpha}$

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se k reakční směsi přidá 1,37 g (2,59 mmolu) 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-hydroxy-4β-(3-tetrahydropyranyloxy-4-acetamido-5-fenyl-1-trans-pentenyl)-5α-tetrahydropyranyloxy-2H-cyklopenta-[b]furanu ve 400 µl bezvodého dimetylsulfoxidu. Tímto způsobem se ve výtěžku 70 % získá 1,426 g výsledné sloučeniny.

R_f = 0,05 při použití silikagelu G a směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1 jako rozpouštědla.

P ř í k l a d 4

Způsob výroby metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-$PGF_{2\alpha}$

a) Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se k reakční směsi přidá roztok 0,497 g (1,29 mmolu) 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-hydroxy-4β [3-hydroxy-4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-trans-oktenyl]-5α-hydroxy-2H-cyklopenta[b]furanu ve 400 µl bezvodého dimetylsulfoxidu. Tímto způsobem se ve výtěžku 87 % získá 0,450 g metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-(terc.butoxykarbonylamino)-$PGF_{2\alpha}$,

R_f = 0,31 při použití silikagelu G a směsi etylacetátu a benzenu v poměru 4 : 1.

Obdobným způsobem je možno získat následující sloučeniny:

metylester 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenyl-(terc.butoxykarbonylamino)-$PGF_{2\alpha}$,

R_f = 0,35 při použití směsi etylacetátu a benzenu v poměru 4 : 1 a

metylester 2,3,4,18,19,20-hexanor-1,5-inter-m-fenylen-16-(terc.butoxykarbonylamino)-17--fenyl-PGF_2 ,

R_f = 0,36 při použití etylacetátu a benzenu v poměru 4 : 1.

b) 0,450 g (0,87 mmolu) metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-(terc.butoxykarbonylamino)-$PGF_{2\alpha}$ se rozpustí v 5 ml kyseliny octové a do roztoku se přivede 1,05 ekvivalentu bezvodého chlorovodíku. Koncový bod reakce je možno zjistit podle toho, že se již nevyvíjí z reakční směsi žádný plynný isobutylen. Pak se reakční směs zředí 50 ml etylacetátu a pH reakční směsi se upraví na hodnotu 8 až 9 přidáním roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 1 N za energického míchání. Vodná fáze se odstraní a organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a pak se odpaří.

Výsledný surový produkt se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 8 : 1 jako elučního činidla. Frakce se podrobí chromatografii na tenké vrstvě při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2 jako rozpouštědla. Frakce, které obsahují sloučeninu s hodhotou R_f = 0,4 se slijí a odpaří. Tímto způsobem se získá 0,291 g výsledné látky.

Obdobným způsobem je možno získat následující sloučeniny:

metylester 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-16-fenyl-$PGF_{2\alpha}$,

R_f = 0,45 při použití isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2 a

metylester 2,3,4,18,19,20-hexanor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-17-fenyl-$PGF_{2\alpha}$,

R_f = 0,47 při použití isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2.

P ř í k l a d 5

Způsob výroby metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-acetylamino-$PGF_{2\alpha}$

2,5 g (5,92 mmolu) metylesteru 16-amino-2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-$PGF_{2\alpha}$ se rozpustí ve 3 ml bezvodého pyridinu. Roztok se zchladí na 0 °C, načež se po kapkách přidá 0,98 g (0,79 ml, 12,5 mmolu) acetylchloridu a pak se směs míchá při teplotě 0 °C ještě 30 minut. Pak se směs zředí 50 ml etylacetátu, organická fáze se promyje 10 ml roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N, vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Tímto způsobem se ve výtěžku 86 % získá 2,36 g výsledné sloučeniny,

R_f = 0,7 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2.

Obdobným způsobem je možno získat následující sloučeniny:

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-benzoylamino-$PGF_{2\alpha}$,

R_f = 0,67 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2 a

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-tosylamino-$PGF_{2\alpha}$,

R_f = 0,61 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2.

P ř í k l a d 6

Způsob výroby metylesteru 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-16-fenoxy-PGI_1

355 mg (0,81 mmolu) metylesteru 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy-$PGF_{2\alpha}$ se rozpustí v 5 ml bezvodného dichlormetanu. Ke směsi se přidá 4,05 ml (4,05 mmolu) vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného o koncentraci 1 M a výsledná dvoufázová směs se energicky míchá při teplotě 0 °C. Pak se ke směsi za stálého míchání v průběhu 15 minut při teplotě 0 °C přidá 16,4 ml roztoku jodu v dichlormetanu o koncentraci 0,0976 M, tj. 1,62 mmolů jodu, a pak se směs míchá při teplotě místnosti ještě 3 hodiny, načež se k ní přidává 5% vodný roztok thiosíranu sodného tak dlouho, až se ztratí barva jodu, načež se vodná fáze extrahuje třikrát pokaždé 50 ml éteru a pak ještě 20 ml etylacetátu.

Organické roztoky se slijí, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 530 mg surového produktu.

Surový produkt se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu, (100 g silikagelu o velikosti částic 0,03 až 0,2 mm), jako eluční činidlo se použije etylacetát. Eluát se analyzuje chromatografií na tenké vrstvě silikagelu G, frakce s obsahem sloučeniny s hodnotou R_f 0,49 a 0,47 se slijí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Tímto způsobem se ve výtěžku 87 % získá 493 mg výsledné látky ve formě dvou frakcí endoisomeru a exoisomeru.

R_f = 0,49 a 0,47 při použití silikagelu G jako rozpouštědlo se použije etylacetát..

Obdobným způsobem je možno získat následující sloučeniny:

metylester 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-16-(3-trifluormetylfenoxy)-PGI_1,

R_f = 0,51 a 0,58 při použití etylacetátu,

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-16-acetylamino-PGI_1,

R_f = 0,6 při použití isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2,

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-16-benzoylamino-PGI_1,

R_f = 0,63 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2,

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-16-tosylamino-PGI_1,

R_f = 0,56 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2,

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-20-metyl-PGI_1,

R_f = 0,43 a 0,40 při použití etylacetátu,

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-20-etyl-PGI_1,

R_f = 0,43 a 0,41 při použití etylacetátu a

metylester 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-11,15-diacetoxy-16-fenoxy-PGI_1,

R_f = 0,7 a 0,74 při použití směsi benzenu a etylacetátu v poměru 1 : 1.

Příklad 7

Způsob výroby metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-brom-16-amino-PGI_1

460 mg (1,1 mmolu) metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-$PGF_{2\alpha}$ se rozpustí ve 3 ml bezvodého trietylaminu. Roztok se zchladí na 0 °C a přidá se 160 µl (1,15 mmolu) bezvodé kyseliny trifluoroctové. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C ještě 30 minut a pak se zředí 50 ml etylacetátu. Organická fáze se dvakrát promyje vždy 10 ml vodného roztoku kyseliny šťavelové o koncentraci 1 N, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá surový metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-trifluoracetamido-$PGF_{2\alpha}$, který se rozpustí v 5 ml směsi bezvodého chloroformu a tetrahydrofuranu v poměru 1 : 1. Získaný roztok se zchladí na teplotu -78 °C v lázni s obsahem acetonu a pevného kysličníku uhličitého, načež se najednou přidá 215,4 mg (1,21 mmolu) pevného N-bromsukcinimidu za stálého míchání v atmosféře inertního plynu.

Směs se míchá při teplotě -78 °C ještě 10 minut, pak se chladící lázeň odstraní a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Pak se směs míchá při teplotě místnosti ještě 30 minut, načež se zředí 50 ml chloroformu a třikrát se promyje pokaždé 20 ml vody.

Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným, načež se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 680 mg metylesteru 2,3,4-trinor--1,5-inter-m-fenylen-5-brom-16-trifluoracetamido-PGI_1,

R_f = 0,35 při použití směsi etylacetátu a benzenu v poměru 3 : 1.

Tento surový produkt se přidá ke 2 ml roztoku hydrogenuhličitanu draselného o koncentraci 0,03 M (rozpouštědlem je směs vody a metanolu v poměru 95 : 5), směs se míchá 60 minut, načež se pětkrát extrahuje vždy 5 ml etylacetátu. Organické roztoky se slijí, vysuší se uhličitanem draselným, načež se zfiltrují a filtrát se odpaří dosucha za sníženého tlaku. Tímto způsobem se ve výtěžku 72 % získá 395 mg výsledné sloučeniny,

R_f = 0,45 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2.

Obdobným způsobem je možno získat následující sloučeniny:

metylester 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-5-brom-16-amino-16-fenyl--PGI_1,

R_f = 0,49 při použití isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2 a

metylester 2,3,4,18,19,20-hexanor-1,5-inter-m-fenylen-5-brom-16-amino-17-fenyl-PGI_1,

R_f = 0,47 při použití isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 2.

P ř í k l a d 8

Způsob výroby metylesteru 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy--PGI_2

Směs 230,4 mg (0,40 mmolu) metylesteru 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m--fenylen-5-jod-16-fenoxy-PGI_1 a 2 ml destilovaného 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu se hodinu míchá při teplotě 50 °C. Reakční směs se zředí 50 ml éteru a dvakrát se promyje vždy 20 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným, filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 210 mg surového produktu.

Takto získaný surový produkt se podrobí chromatografii na sloupci s obsahem 60 g silikagelu (o velikosti částic 0,03 až 0,2 mm) při použití směsi éteru a acetonu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla. Eluát se analyzuje chromatografií na tenké vrstvě silikagelu G jako adsorpčního činidla při použití etylacetátu jako rozpouštědla. Frakce které obsahují sloučeninu s hodnotami R_f 0,49 a 0,51 se slijí a odpaří za sníženého tlaku. Tímto způsobem se ve výtěžku 85,4 % získá 152,1 mg výsledné sloučeniny. Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu G při použití etylacetátu má isomer Z hodnotu R_f = 0,51 a isomer E má hodnotu R_f = 0,49.

Obdobným způsobem je možno získat následující sloučeniny:

metylester 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-(3-trifluormetylfenoxy)--PGI_2,

R_f = 0,51 a 0,53 při použití etylacetátu,

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-PGI_2,

R_f = 0,45 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3,

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-acetamido-PGI_2,

R_f = 0,70 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3,

metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-benzoylamino-PGI_2,

R_f = 0,74 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3,

metylester 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-16-fenyl-PGI_2,

R_f = 0,49 při použití isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3 a

metylester 2,3,4,18,19,20-hexanor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-17-fenyl-PGI_2,

R_f = 0,53 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3.

P ř í k l a d 9

Způsob výroby sodné soli 5(Z)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy-PGI_2

338,7 mg (0,78 mmolu) metylesteru 5(Z)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-PGI_2 se rozpustí ve 2 ml metanolu a ke směsi se přidá 1,86 ml (0,93 mmolu) metanolového roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 0,5 M. Směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a pak se metanol oddestiluje za sníženého tlaku. Pevný odparek se uvede v suspenzi v petroléteru a petroléter se slije. Tímto způsobem se ve výtěžku 98 % získá 340,4 mg výsledné sloučeniny; R_f = 0,43 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1.

NMR (CD_3OD): δ = 5,32 (široké s, 1H, proton v poloze 5), 5,45 až 5,77 (m, 2H, olefinové protony), 6,9 až 7,5 (m, 6H, aromatické protony), 7,5 až 8,15 (m, 3H, aromatické protony) ppm.

Obdobným způsobem je možno připravit následující sloučeniny:

sodná sůl 5(E)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy-PGI_2,

R_f = 0,41 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1,

NMR (CD_3OD): δ = 5,5 až 5,7 (m, 2H, olefinové protony), 5,95 (široký s, 1H, proton v poloze 5), 6,9 až 8,15 (m, 9H, aromatické protony) ppm,

sodná sůl 5(R,Z)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-(3-trifluormetylfenoxy)-PGI_2,

R_f = 0,47 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1,

sodná sůl 5(Z)-2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-20-metyl-PGI_2,

R_f = 0,42 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1,

NMR (CD_3OD): δ = 0,89 (t, 3H, $C\underline{H}_3$), 5,25 (s, 1H, proton v poloze 5) ppm,

sodná sůl 5(E)-2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-20-metyl-PGI_2,

R_f = 0,40 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1,

NMR (CD_3OD): δ = 0,89 (t, 3H, CH_3), 5,90 (s, 1H, proton v poloze 5) ppm,

sodná sůl 5(E,Z)-2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-20-etyl-PGI_2,

R_f = 0,44 a 0,41 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1,

sodná sůl 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-PGI_2,

R_f = 0,3 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3,

sodná sůl 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-acetamido-PGI_2,

R_f = 0,6 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3,

sodná sůl 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-benzylamino-PGI_2,

R_f = 0,61 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3,

sodná sůl 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-16-tosylamino-PGI_2,

R_f = 0,55 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3,

sodná sůl 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-17-fenyl-PGI_2,

R_f = 0,36 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3 a

sodná sůl 2,3,4,18,19,20-hexanor-1,5-inter-m-fenylen-16-amino-17-fenyl-PGI_2,

R_f = 0,38 při použití směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 7 : 3.

P ř í k l a d 10

Způsob výroby dicyklohexylaminové soli 5(Z)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy-PGI_2

399 mg (0,906 mmolu) sodné soli 5(Z)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy-PGI_2 se rozpustí v 5 ml vody a pak se přidá 5 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a 20 ml etylacetátu. Směs se zchladí na teplotu 0 °C a ke směsi se za stálého míchání přidá vodný roztok kyseliny šťavelové o koncentraci 1 M k úpravě pH na hodnotu 4 až 5. Jednotlivé fáze se oddělí a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 20 ml etylacetátu, organické fáze se slijí, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a filtrát se odpaří za sníženého tlaku.

Výsledná volná kyselina se rozpustí ve 2,5 ml éteru a při teplotě místnosti se přidá roztok 195 mg (1,08 mmolu) dicyklohexylaminu v 1 ml éteru. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozetře s petroléterem a kapalina se slije. Tímto způsobem se ve výtěžku 97 % získá 528 mg výsledné látky,

R_f = 0,43 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1.

Obdobným způsobem je možno získat následující sloučeniny:

amoniová sůl 5(Z)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy-PGI_2,

R_f = 0,59 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1,

dimetylaminová sůl 5(Z)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy-PGI_2,

R_f = 0,43 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1,

tetrabutylamoniová sůl 5(Z)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy--PGI_2,

R_f = 0,43 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1 a

tris(hydroxymetyl)metylamoniová sůl 5(Z)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen--16-fenoxy-PGI_2,

R_f = 0,59 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1.

P ř í k l a d 11

Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-20-metyl-11,15-diacetoxy-PGI_2

542 mg (1 mmol) metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-20-metyl-PGI_2 se rozpustí ve 3 ml bezvodého pyridinu, přidá se 12 mg (0,01 molu) 4-dimetylaminopyridinu, roztok se zchladí na 0 °C a za míchání se k reakční směsi po kapkách přidá 202 µl (202 mmolů) acetylchloridu. Po skončeném přidávání se směs půl hodiny míchá při teplotě 0 °C. Pak je při kontrole chromatografií na tenké vrstvě reakce ukončena, $R_{f\ endo}$ = 0,5, $R_{f\ exo}$ = 0,4 na tenké vrstvě silikagelu G při použití směsi benzenu a etylacetátu v poměru 9 : 1.

K reakční směsi se pak přidá 200 ml etylacetátu, směs se třikrát promyje vždy 30 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, pak 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku.

K 630 mg takto získaného surového metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen--20-metyl-11,15-diacetoxy-5-jod-PGI_1 se přidají 2 ml destilovaného 1,4-diazabicyklo[4,3,0]-non-5-enu a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 40 °C. Pak se postupuje stejně jako v příkladu 8. Chromatografie na sloupci se provádí při použití směsi benzenu a etylacetátu v poměru 10 : 1, při chromatografii na tenké vrstvě se použije směsi benzenu a etylacetátu v poměru 9 : 1, frakce s obsahem složek o R_f 0,43 a 0,5 se odděleně izolují a odpaří za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá ve výtěžku 44,2 % celkem 209 mg výsledného Z-isomeru o R_f = 0,5 a ve výtěžku 26,7 % se získá 126 mg výsledného E-isomeru o R_f = 0,43.

P ř í k l a d 12

Sodná sůl 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-20-metyl-PGI_1

325,5 mg (0,81 mmolu) 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-20-metyl-$PGF_{2\alpha}$ se rozpustí v 0,5 ml metanolu a k roztoku se přidá vodný roztok hydroxidu sodného o koncentraci 1 mmol/ml, použije se 0,81 ml roztoku. Odpařením roztoku se získá sodná sůl $PGF_{2\alpha}$-derivátu. Pak se postupuje stejně jako v příkladu 6 s tím rozdílem, že se místo 355 mg metylesteru 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-16-fenoxy-$PGF_{2\alpha}$ použije 343,5 mg svrchu získané sodné soli 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-20-metyl-$PGF_{2\alpha}$.

Tímto způsobem se ve výtěžku 85 % získá 380,2 mg výsledné látky o R_f 0,3 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1.

Příklad 13

Sodná sůl 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-20-metyl-PGI_2

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 8, s tím rozdílem, že se jako výchozí látka místo 230,4 mg metylesteru 2,3,4,17,18,19,20-heptanor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-16-fenoxy-PGI_1 použije 356,1 mg sodné soli 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-20-metyl-PGI_1.

Tímto způsobem se ve výtěžku 86 % získá 238,2 mg výsledné látka o R_f 0,45 při použití směsi benzenu, dioxanu a kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 1.

Příklad 14

a) Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-15,20-dimetyl-$PGF_{2\alpha}$

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se do reakční směsi přidá 500 µl bezvodého dimetylsulfoxidu s obsahem 1,21 g (2,59 mmolu) 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-hydroxy-4β-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-3-metylnon-1-enyl]-5α-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2H-cyklopenta[b]furanu. Tímto způsobem se ve výtěžku 72 % získá 1,12 g výsledné látky.

b) Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-15,20-dimetyl-PGI_1

Postupuje se způsobem podle příkladu 6 s tím rozdílem, že se vychází z 350 mg (0,58 mmolů) metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-15,20-dimetyl-$PGF_{2\alpha}$. Tímto způsobem se získá ve výtěžku 85 % celkem 356,9 mg výsledné látky.

c) Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-15,20-dimetyl-PGI_2

Postupuje se způsobem podle příkladu 8 s tím rozdílem, že se jako výchozí látka použije 256 mg (0,35 mmolu) metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-15,20-dimetyl-PGI_1. Tímto způsobem se ve výtěžku 70 % získá 146 mg výsledné látky o R_f 0,51 při použití směsi benzenu a etylacetátu v poměru 9 : 1.

Příklad 15

a) Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(etoxyetoxy)-15,20-dimetyl-$PGF_{2\alpha}$

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se k reakční směsi přidá 500 µl bezvodého dimetylsulfoxidu s obsahem 1,14 g (2,59 mmolu) 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-hydroxy-4β-[3-(1-etoxyetoxy)-3-metylnon-1-enyl]-5α-(1-etoxyetoxy)-2H-cyklopenta[b]furanu. Tímto způsobem se ve výtěžku 73 % získá 1,09 g výsledné látky.

b) Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-11,15-bis(1-etoxyetoxy)-15,20-dimetyl-PGI_1

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 6 s tím rozdílem, že se jako výchozí látka použije 400 mg (0,69 mmolu) metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(1-etoxyetoxy)-15,20-dimetyl-$PGF_{2\alpha}$. Tímto způsobem se ve výtěžku 83 % získá 401,9 mg výsledné látky.

c) Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(1-etoxyetoxy)-15,20-dimetyl-PGI_2

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 8 s tím rozdílem, že se jako výchozí materiál použije 210,5 mg (0,3 mmolu) 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-5-jod-11,15-bis(1-etoxyetoxy)-15,20-dimetyl-PGI_1-metylesteru. Tímto způsobem se ve výtěžku 71 % získá 122,2 mg výsledné látky o R_f 0,50 při použití směsi benzenu a etylacetátu v poměru 9 : 1.

Příklad 16

a) Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(dimetyl-terc.butylsilyloxy)-15,20-dimetyl-$PGF_{2\alpha}$

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se k reakční směsi přidá 500 µl bezvodého dimetylsulfoxidu s obsahem 1,36 g (2,59 mmolu) 3,3aβ,4,5,6,6aβ-hexahydro-2-hydroxy-4β-[3-(dimetyl-terc.butylsilyloxy)-3-metylnon-1-enyl]-5α-(dimetyl-terc.butylsilyloxy)-2H-cyklopenta[b]furanu. Tímto způsobem se ve výtěžku 71 % získá 1,2 g výsledné látky.

b) Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(dimetyl-terc.butylsilyloxy)5-jod-15,20-dimetyl-PGI_1

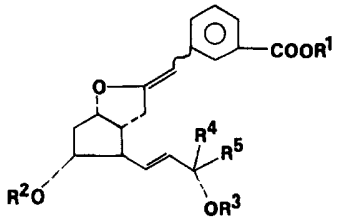
Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 6 s tím rozdílem, že se jako výchozí látka použije 363 mg (0,55 mmolu) metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(dimetyl-terc.butyl-silyloxy)-15,20-dimetyl-$PGF_{2\alpha}$. Tímto způsobem se ve výtěžku 84 % získá 362 mg výsledné látky.

c) Metylester 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylen-11,15-bis(dimetyl-terc.butylsilyloxy)-15,20-dimetyl-PGI_2

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 8 s tím rozdílem, že se vychází z metylesteru 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenyle-5-jod-11,15-bis(dimetyl-terc.butylsilyloxy)-15,20-dimetyl-PGI_1. Tímto způsobem se ve výtěžku 71 % získá 176,9 mg výsledné látky o R_f 0,48 při použití směsi benzenu a etylacetátu v poměru 9 : 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2,3,4-trinor-1,5-inter-m-fenylenprostacyklinových derivátů obecného vzorce I



(I),

kde

R^1 znamená atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, kation alkalického kovu nebo primární, sekundární, terciární nebo kvarterní amoniový ion,

R^2 a R^3 znamenají atom vodíku, alkanoylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, tetrahydropyranylový zbytek, etoxyetylový zbytek nebo trialkylsilylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,

R^4 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

R^5 znamená hexyl, heptyl, fenoxymetyl nebo m-trifluormetylfenoxymetyl nebo

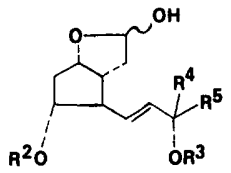
R^5 znamená skupinu obecného vzorce

kde

Z znamená aminoskupinu nebo alkylaminoskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, benzoylaminoskupinu nebo tosylaminoskupinu a

R^6 znamená alkylový zbytek o 4 až 6 atomech uhlíku, fenyl nebo benzyl,

vyznačující se tím, že se uvede v reakci dicyklický laktol obecného vzorce II

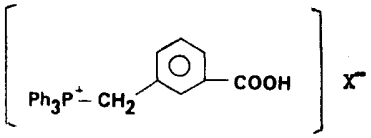


(II),

kde

R^2, R^3, R^4 a R^5 mají svrchu uvedený význam,

v dipolárním aprotickém rozpouštědle s fosforanem, vytvořeným z fosfoniové soli obecného vzorce III

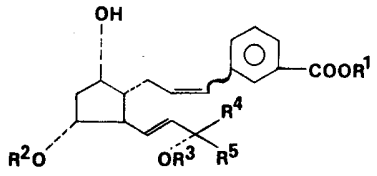


(III),

kde

Ph znamená fenylovou skupinu a
X^- znamená jednovazný anion,

za přítomnosti zásady a vzniklý prostaglandinový derivát obecného vzorce IV



(IV),

kde

R^1 znamená atom vodíku a
R^2, R^3, R^4 a R^5 mají svrchu uvedený význam,

se popřípadě esterifikuje za vzniku derivátu obecného vzorce IV, v němž R^1 znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku a R^2, R^3, R^4 a R^5 mají svrchu uvedený význam a v případě, že substituent R^5 prostaglandinového derivátu obecného vzorce IV obsahuje volnou aminoskupinu ve skupině Z, se prostaglandinový derivát acyluje acylačním činidlem, obsahujícím trifluoracetylovou skupinu a získaný prostaglandin obecného vzorce IV, v němž R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 mají význam, uvedený v obecném vzorci I za předpokladu, že v případě, že R^5 znamená skupinu obecného vzorce

kde

R^6 má svrchu uvedený význam a
Z má svrchu uvedený význam s výjimkou aminoskupiny,

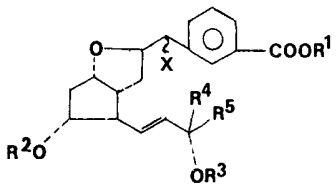
se zpracovává působením elektrofilního reakčního činidla obecného vzorce

E-X,

kde

X znamená atom halogenu a
E znamená atom halogenu nebo N-sukcinimidoskupinu,

v organickém rozpouštědle nebo ve dvoufázovém prostředí, obsahujícím vodu a organické rozpouštědlo, nemísitelné s vodou, popřípadě za přítomnosti činidla, které váže kyselinu a získaný halogenovaný derivát PGI_1 obecného vzorce V



(V),

kde

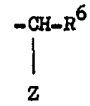
X	znamená atom halogenu a
R^1, R^2, R^3 a R^4	mají význam uvedený v obecném vzorci I za předpokladu, že
R^5	znamená skupinu obecného vzorce

kde

R^6	má svrchu uvedený význam a
Z	má odlišný význam od volné aminoskupiny,

se uvede v reakci se zásadou a popřípadě se výsledná sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I saponifikací, deacylací nebo tvorbou solí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se prostaglandinový derivát obecného vzorce IV, v němž R^5 znamená skupinu obecného vzorce



kde

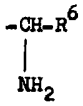
R^1, R^2, R^3, R^4 a R^6	mají svrchu uvedený význam,
	acyluje acetylchloridem.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se prostaglandinový derivát obecného vzorce IV, v němž R^5 znamená skupinu obecného vzorce

kde

R^1, R^2, R^3, R^4 a R^6 mají svrchu uvedený význam, acyluje tosylchloridem.

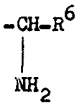
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se prostaglandinový derivát obecného vzorce IV, v němž R^5 značí skupinu obecného vzorce



kde

R^1, R^2, R^3, R^4 a R^6 mají svrchu uvedený význam, acyluje benzoylchloridem.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se prostaglandinový derivát obecného vzorce IV, v němž R^5 znamená skupinu obecného vzorce



kde

R^1, R^2, R^3, R^4 a R^6 mají svrchu uvedený význam, acyluje kyselinou trifluoroctovou.

6. Způsob podle bodu 1 až 5, vyznačující se tím, že se jako elektrofilní činidlo obecného vzorce E-X použije jod.

7. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se jako elektrofilní činidlo obecného vzorce E-X použije N-bromsukcinimid.

8. Způsob podle bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se při reakci sloučenin obecného vzorce IV s elektrofilním činidlem použije hydrogenuhličitan sodný jako činidlo, které váže kyselinu.

9. Způsob podle bodů 1 až 8, vyznačující se tím, že se halogenovaný derivát obecného vzorce V uvede do reakce s 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enem.