



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

262696
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 311/94

(22) Přihlášeno 16 01 86
(21) (PV 6342-87.P)

(32) [31] [33] Právo přednosti od 17 01 85
(195/85) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 16 08 88

(45) Vydáno 15 07 89

(72) Autor vynálezu GALAMBOS GÉZA dr., IVANICS JÓZSEF dr., DORMÁN GYÖRGY, KÁNY KÁROLY, TÖMÖSKÖZY ISTVÁN dr., KOVÁCS GÁBOR dr., STADLER ISTVÁN dr., KÖRMÖCZI PÉTER dr., HADHÁZY PÁL dr., VIRÁG SÁNDOR dr., KISS MIKLÓS dr., BUDAPEŠT (MLR)

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

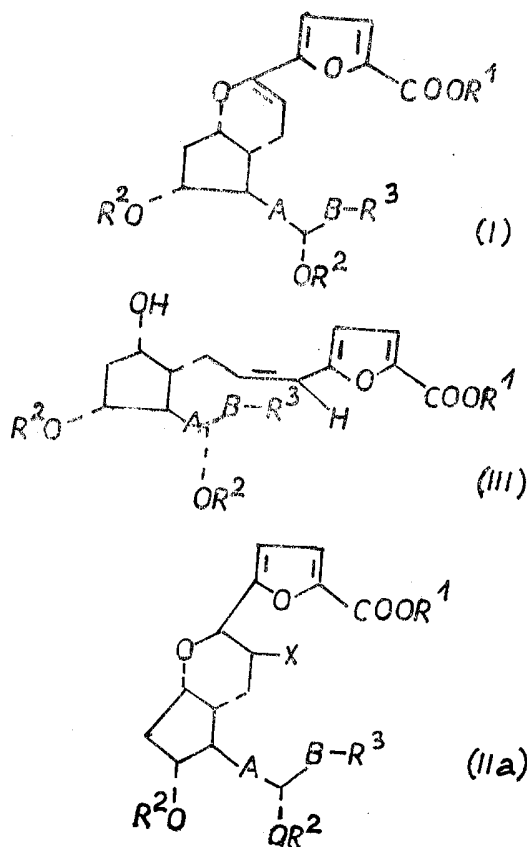
(54) Způsob výroby nových racemických a opticky aktivních derivátů interfuranylenprostacyklinu

1

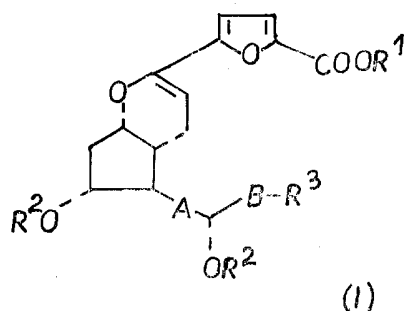
Způsob výroby nových racemických a opticky aktivních derivátů interfuranylenprostacyklinu obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená vodík nebo C_1-C_4 alkylovou skupinu nebo protonovanou formu anorganického kationtu, R^2 znamená vodík, C_1-C_4 alkanoylovou skupinu nebo tetrahydropyranylovou skupinu, R^3 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo C_5-C_6 cykloalkylovou skupinu, A znamená skupinu $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$ a B znamená chemickou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$, spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce III, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , A a B mají výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce E-X, ve kterém E znamená halogen, zbytek amidu kyseliny nebo zbytek imidu kyseliny a X znamená halogen, načež se na vzniklou sloučeninu obecného vzorce IIa, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , A, B a X mají výše uvedený význam, působí zásadou, a popřípadě se odstraní ochranné skupiny hydroxylové a/nebo se vzniklá sloučenina popřípadě přemění ve svou sůl.

Vyráběné sloučeniny obecného vzorce I mají terapeuticky výhodnou biologickou účinnost a jsou analogy prostacyklinu; ve srovnání s ním však jsou mnohem stálejší než přírodní prostacyklin.

2



Vynález se týká způsobu výroby nových racemických a opticky aktivních derivátů interfuranylenprostacyklinu, majících terapeuticky výhodnou biologickou účinnost, obecného vzorce I



ve kterém

R¹ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci nebo protonovanou formu anorganického kationu,

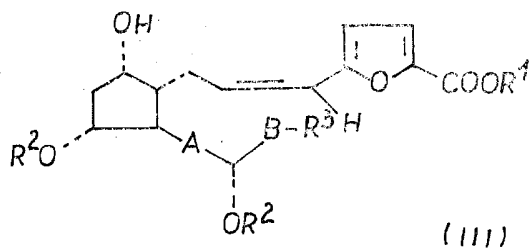
R² znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tetrahydropyranovitou skupinu,

R³ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 5 či 6 atomy uhlíku,

A znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C}\equiv\text{C}-$, a

B znamená chemickou vazbu nebo skupinu $-\text{CH}_2-$, jakož i farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

R¹, R², R³, A a B mají výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce

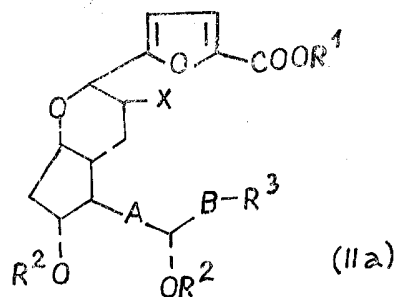


ve kterém

E znamená halogen, zbytek amidu kyseliny nebo zbytek imidu kyseliny, a

X znamená halogen,

načež se na vzniklou sloučeninu obecného vzorce IIa



ve kterém

R¹, R², R³, A, B a X mají výše uvedený význam, působí zásadou,

a popřípadě se odstraní ochranné skupiny hydroxylové a/nebo karboxylové skupiny a/nebo se vzniklá sloučenina popřípadě přemění ve svou sůl.

Sloučeniny obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno považovat za analogy prostacyklinu (PGI₂), fyziologicky velmi důležité přírodní látky, které jsou stálé a vykazují selektivní farmakologický účinek.

Prostacyklin (PGI₂), jakožto metabolit kyseliny arachové, který je velmi rozšířen v organismu savců, byl objeven v roce 1976. Tato látka má řadu terapeuticky cenných účinků: například inhibuje shlukování krevních destiček, snižuje krevní tlak, rozšiřuje dýchací cesty a zmenšuje vylučování žaludečních šťáv. Kromě toho má prostacyklin cyto-protectivní účinek v různých orgánech, například v žaludku, játrech, srdci a ledvinách. To znamená, že je možno působením prostacyklinu předejít destruktivním následkům různých škodlivých vlivů na orgány nebo tyto následky odstranit.

Až dosud byl uveřejněn velký počet pojednání o výše zmíněných výhodných farmakologických účincích prostacyklinu [viz například Flohé a spol.: *Arzneimittelforschung* **33**, str. 1240 (1983), S. Moncada a J. R. Vane: *J. Med. Chem.* **23**, str. 591 (1980), W. Bartman a spol.: *Angewandte Chemie, Int. Ed. Engl.* **21**, str. 751 (1982), R. F. Newton a spol.: *Synthesia* **1984**, str. 449].

Nyní se výhodných farmakologických účinků prostacyklinu využívá již při klinické léčbě. Sodná sůl byla uvedena na trh firmou Wellcome pod označením Flolan a firmou Upjohn v roce 1983, pod označením Cycloprostín [Drugs of Today, **19**, str. 605 (rok 1983)], přičemž oblastmi indikace jsou kardiopulmonální obtoky, perfúze v průběhu jaterní nedostatečnosti a haemolýza.

Avšak při používání prostacyklinu dochází k vážným problémům způsobeným mimořádnou nestálostí této látky [A. J. Kresge a spol.: *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, str. 129]. Nejcitlivější částí molekuly prosta-

cyklinu je ethanoletherová funkční skupina. Hlavní zásady chemické a biologické stabilizace prostacyklinové molekuly jsou uvedeny ve výše citovaných člancích.

Interfuranylenové analogy prostacyklinu obecného vzorce I, jejichž způsob výroby je předmětem tohoto vynálezu, jsou mnohem stálejšími sloučeninami než přírodní prostacyklin. Sloučeniny podle vynálezu jsou stabilizovány způsobem až dosud nepopsaným v literatuře. Příčinou jejich stability je jejich nová chemická struktura. Hoření kruh sloučenin podle vynálezu obsahuje šest členů místo pěti, čímž se liší od struktury přírodního prostacyklinu. Tento kruh, který je stabilizován aromatickým kruhem vestavěným do hořícího řetězce, se vyznačuje neobvyklou endocyklickou enoetherovou strukturou. Tento aromatický kruh vykonává svůj účinek delokalizací elektronové soustavy.

Překvapivě vykazují sloučeniny obecného vzorce I, stabilizované tímto novým způsobem, spektrum účinnosti charakteristické pro přírodní prostacyklin (PGI₂), kromě podstatně vyšší stálosti a selektivního způsobu působení.

Podle vynálezu se výchozí sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat s halogenáčním činidlem obecného vzorce E—X při teplotě v rozmezí -20 až +100 °C, s výhodou při teplotě místnosti. Tato reakce se provádí v organickém rozpouštědle, jako je například rozpouštědlo etherového typu, například ethylether, tetrahydrofuran, dioxan, nebo v halogenovaných uhlovodících, jako je dichlormethan, chloroform, chlorid uhlíčitý apod., nebo v polárních aprotických rozpouštědlech, jako je acetonitril apod., nebo v alkoholech, jako je methanol, ethanol apod., v přítomnosti nebo nepřítomnosti anorganické zásady, s výhodou v přítomnosti uhličitanu alkalického kovu, jako je uhličitán sodný nebo draselný, nebo v přítomnosti hydrogenuhličitanu alkalického kovu, jako je hydrogenuhličitán sodný.

Výhodné provedení tohoto postupu zahrnuje použití N-bromsukcinimidu jakožto činidla obecného vzorce E—X, dichlormethanu, jakožto rozpouštědla a provádění reakce při teplotě místnosti v nepřítomnosti zásady.

Pak se vzniklé sloučeniny obecného vzorce IIa přemění v deriváty interfuranylenprostacyklinu obecného vzorce I odštěpením molekuly halogenovodíku H—X, kde X znamená halogen, použitím organické nebo anorganické zásady, popřípadě v rozpouštědle. Tato reakce k odštěpení halogenovodíku se provádí při teplotě v rozmezí 0 °C až 200 °C, s výhodou při 80 až 120 °C. Jako organické zásady se výhodně používá zásady amidinového typu, jako je diazabicykloundecen nebo diazabicyklononen apod., nebo terciárního aminu, jako je triethylamin, nebo aromatické zásady, jako je pyridin, nebo alkoxidů alkalických kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc.butoxid draselný apod. Též je možno výhodně použít

anorganických zásad, jako jsou hydroxidy sodný nebo draselný. Jako rozpouštědel lze použít anorganických kapalin, jako je voda, organických rozpouštědel, jako jsou alkoholy, například výhodně methanol nebo ethanol apod., nebo aromatických rozpouštědel, jako je benzen a toluen, nebo polárních aprotických rozpouštědel, jako je dimethylsulfoxid apod. Reakce k odštěpení halogenovodíku se velmi výhodně provádí v benzenu nebo toluenu za použití diazabicyklonenu nebo diazabicykloundecenu, jakožto zásady při teplotě v rozmezí 80 až 120 °C.

Analóg PGF_{2α}, obecného vzorce III, použitý jako výchozí látka při způsobu podle vynálezu, je možno připravit postupy popsanými v literatuře (viz například M. P. L. Catton: Tetrahedron, 35, 2705 81979 a tamtéž uvedené odkazy).

Ochranné skupiny R¹ a R² se popřípadě mohou odštěpit od vyrobených sloučenin obecného vzorce I použitím postupů známých z literatury. Popřípadě je též možno připravit soli sloučenin obecného vzorce I.

Stálost sloučenin obecného vzorce I, vyrobených způsobem podle vynálezu, byla porovnávána se stálostí sodné soli prostacyklinu PGI₂. Tato posledně uvedená sloučenina je dosti nestálá s poločasem 3 až 4 minuty při pH 7,4. Volnou kyselinu (prostacyklin-2 PGI₂) nelze dokonce ani připravit vzhledem k její ještě větší nestálosti [R. A. Johnson a spol.: J. Am. Chem. Soc., 100, strana 7690 (1978)]. Stálost sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, je výrazně větší. Jednu z nich, totiž 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9α-epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF_{1α}, je možno uchovávat v podobě volné kyseliny při pH 7,4, bez jakéhokoliv patrného rozkladu po dobu 12 hodin. Tuto sloučeninu je možno skladovat při teplotě -20 °C s rozkladem menším než 10 % po dobu alespoň jednoho měsíce. Poločas 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9α-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyklopentyl-PGF_{1α} je přibližně 3 hodiny při pH 3.

Jedním z farmakologicky nejúčinnějších představitelů sloučenin podle vynálezu je 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9α-epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF_{1α}, jehož účinnost je charakterizována těmito údaji:

1)

Inhibice shlukování krevních destiček, vyvolané 2 μmoly adenosindifosfátu v plasmě obohacené krevními destičkami:

(ID₅₀ = 20 ng . ml⁻¹ /lidská plasma/);
ID₅₀ = 350 ng . ml⁻¹ (králíčí plasma).

Další sloučeniny podle vynálezu inhibují shlukování krevních destiček, vyvolané adenosindifosfátem v lidské plasmě obohacené krevními destičkami, s těmito hodnotami ID₅₀:

2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyklopentyl-PGF_{1 α} : 35 ng . ml⁻¹;

2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6,13,14-tetrahydro-20-methyl-PGF_{1 α} : 40 ng . ml⁻¹.

2)

Hypotenzivní účinek vyvolaný u anestezované kočky intravenózní aplikací kaolinu:

ED₅₀ = 14 μ g . kg⁻¹ tělesné hmotnosti.

Jak inhibiční účinek na shlukování krevních destiček, tak i hypotenzivní vlastnosti se projevují při koncentraci o jeden řád vyšší než příslušné účinky referenčního PGI₂ (prostacyklinu-2).

Kromě toho vykazují sloučeniny podle vynálezu široké spektrum cytoprotektivní účinnosti, jak na myokardu, tak na gastrointestinálním traktu, jakož i při jaterních onemocněních. Sloučeniny podle vynálezu mají ještě jiné farmakodynamické účinky, totiž relaxační účinek na průdušnice morčete a inhibiční účinek na nádorové metastázy vyvolané u krys.

Vzhledem k výše popsaným farmakologickým účinkům je možno sloučenin podle vynálezu účinně použít buď samotných, nebo v kombinaci s heparinem pro inhibování shlukování krevních destiček bez jakýchkoliv ztrát při mimotělním oběhu (jako například při haemodialýze, mimotělním oběhu srdce — plíce apod.). Sloučeniny podle vynálezu je též možno použít pro prevenci nebo léčení periferních vaskulárních onemocnění (etherosclerosis obliterans, Bürgerova nemoc, diabetická angiopathie, Raynaudova nemoc).

Rozměry oblastí postižených infarktem myokardu, jakož i úmrtnost se užíváním sloučenin podle vynálezu sníží. Počet a intenzita (vážnost) záchvatů anginy pectoris se sníží u několika typů onemocnění anginou pectoris. Na základě jejich bronchodilatačního účinku lze sloučenin podle vynálezu výhodně použít pro snížení počtu (četnosti) astmatických záchvatů. Dále je možno těchto sloučenin výhodně použít pro léčení vředových onemocnění vzhledem k jejich gastrointestinálnímu cytoprotektivnímu účinku. Nadto je možno použitím sloučenin podle vynálezu zabránit šíření nádorů (po chirurgických operacích).

Výhodou při léčení sloučeninami podle vynálezu je, že mohou být podávány gastrointestinální cestou, například orálně, kromě intravenózní, subkutánní a intramuskulární aplikace. Výhodná dávka sloučenin podle vynálezu činí od 1 ng . kg⁻¹ tělesné hmotnosti do 10 ng . kg⁻¹ tělesné hmotnosti. Vhodná dávka závisí na typu a vážnosti onemocnění, rychlosti, jakou se léčivo dostane do místa působení, jakož i na individuální

citlivosti pacienta nebo orgánu vyžadujícího léčení a na reakci pacienta. Příslušné (vhodné) dávky a nejvhodnější způsob aplikace odborník snadno zjistí.

Pro přípravu farmaceutických prostředků je možno použít běžně používaných plniv, ředidel, aromatizačních látek, látek napomáhajících formulování, činidel pro úpravu pH a osmotického tlaku, a stabilizačních a absorpci podporujících činidel. Tyto farmaceutické prostředky mohou být tuhé (například tablety, tobolky, dražé, pilulky atd.), kapalné (například kapky, sirupy atd.) nebo polotuhé (krémy, masti, balzámy, čípky a tak dále).

Sloučenin podle vynálezu je ve farmaceutických prostředcích možno použít jako jedi-
ných účinných složek nebo v kombinaci s jinými účinnými látkami.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení.

Příklad 1

Příprava 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF_{1 α} (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ = = vodík, R² = vodík, R³ = —(CH₂)₄CH₃, A = = trans —CH=CH— a B = valenční vazba)

K roztoku obsahujícímu 400 mg (1,02 milimolu) methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF_{1 α} (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ = methyl, R² = vodík, R³ = —(CH₂)₄CH₃, A = trans —CH=CH— a B se rovná valenční vazba) v 10 ml methanolu se přidá 5 ml (5 mmolů) vodného 1M roztoku hydroxidu sodného a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se methanol bez zahřívání odstraní za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje rozpouštědly ochlazenými na teplotu 5 °C. Nejprve se přidá 25 mililitrů etheru a 30 ml vody a etherová fáze se oddělí. Vodná fáze se několikrát promyje 20 ml etheru, pak se okyslí na pH 3 až 4 přibližně 8 ml vodného roztoku hydrogensíranu sodného. Vodná vrstva se několikrát extrahuje vždy 25 ml etheru, organická fáze se spojí a dvakrát promyje vždy 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Tím se po odpaření získá 292 mg čisté, v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žlutavě bílých krystalů o teplotě tání 108 až 110 °C.

R_f = 0,30 (směs benzenu s dioxanem a kyselínou octovou 20 : 10 : 1);

UV (C₂H₅OH):

$\lambda_{\max}$ = 295 nm, log ϵ = 4,16 a
 $\lambda_{\max}$ = 235 nm, log ϵ = 3,93.

Příklad 2

Příprava methylesteru 2',5'-interfuranylen-

-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-6-jodo-PGF $_{1\alpha}$ (sloučenina obecného vzorce IIa, ve kterém R^1 = methyl, R^2 = vodík, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = trans $-CH=CH-$, B se rovná valenční vazba a X = jod)

K roztoku obsahujícímu 528 mg (1,40 milimolu) methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-PGF $_{2\alpha}$ (sloučenina obecného vzorce III, ve kterém R^1 = methyl, R^2 = vodík, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = trans $-CH=CH-$ a B = valenční vazba) ve 20 ml dichlormethanu se přidá 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a za intenzivního míchání se při teplotě 0 °C po částech přidá 310 mg (1,22 mmolu) jodu. Po uplynutí 1 hodiny se k reakční směsi přidá 10 ml roztoku thiosíranu sodného, směs se míchá dalších 15 minut, načež se přidá 100 ml ethylacetátu. Organická vrstva se postupně extrahuje 10 ml roztoku thiosíranu sodného, 10 ml vody a 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Pak se reakční směs přečistí chromatograficky na krátké koloně (50 g silikagelu G s postupným vymýváním směsí hexanu s acetonem 2:1 až po směs hexanu s acetonem 4:3), čímž se získá 280 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žlutého oleje.

R_f = 0,64 (aceton/hexan 2:1);

UV (C₂H₅OH):

λ_{max} = 256 nm, log ϵ = 4,25.

Příklad 3

Příprava methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF $_{1\alpha}$ (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 = methyl, R^2 = vodík, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = trans $-CH=CH-$ a B = valenční vazba)

K roztoku obsahujícímu 823 mg (1,63 milimolu) methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-6-jodo-PGF $_{1\alpha}$ (sloučenina obecného vzorce IIa, ve kterém R^1 = methyl, R^2 = vodík, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = valenční vazba a X = jod) v 10 ml toluenu se přidají 3 ml diazabicykloundecenu a vzniklá směs se míchá 3 hodiny při teplotě 60 °C a přes noc při teplotě místnosti. Pak se směs zředí přidáním 100 ml studeného ethylacetátu, extrahuje dvakrát vždy 10 ml studeného roztoku hydrogensíranu sodného, pak 10 ml vody a 10 mililitry nasyceného roztoku chloridu sodného, a vysuší bezvodým síranem hořečnatým v přítomnosti triethylaminu. Po chromatografickém přečištění na krátké koloně (100 g silikagelu G, jakožto eluční činidlo ethylacetát obsahující 1 % triethylaminu) se získá 362 mg v záhlaví uvedené sloučeniny:

teplota tání 86 až 88 °C,

R_f = 0,45 (ethylacetát),

UV (C₂H₅OH):

λ_{max} = 260 nm, log ϵ = 4 210.

Příklad 4

Příprava 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF $_{1\alpha}$ (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 = vodík, R^2 = vodík, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = trans $-CH=CH-$ a B = valenční vazba)

Roztok obsahující 105 mg (0,22 mmolu) methylesteru 11,15-diacetyl-2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF $_{1\alpha}$ (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 = methyl, R^2 = acetyl, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = trans $-CH=CH-$ a B = valenční vazba) a 1 ml (1 mmol) vodného 1M roztoku hydroxidu sodného v 5 ml methanolu se ponechají 2 dny při teplotě místnosti. Pak se methanol odstraní při teplotě místnosti za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá 20 ml etheru a 20 ml vody. Vodná fáze se znovu promyje 10 ml etheru a okyslí na pH 3 až 4 přidáním přibližně 1,2 milimolu roztoku hydrogensíranu sodného. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje vždy 25 mililitry etheru, etherové fáze se spojí a dvakrát promyjí vždy 5 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením se získá 13 mg v záhlaví uvedené sloučeniny, která nevyžaduje dalšího přečištění. Fyzikální vlastnosti této sloučeniny jsou shodné s vlastnostmi sloučeniny popsané v příkladu 1.

Příklad 5

Příprava methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF $_{1\alpha}$ (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 = methyl, R^2 = vodík, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = trans $-CH=CH-$ a B = valenční vazba)

Roztok obsahující 94 mg (0,20 mmolu) methylesteru 11,15-diacetyl-2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF $_{1\alpha}$ (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 = methyl, R^2 = acetyl, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = trans $-CH=CH-$ a B = valenční vazba) a 1 ml (1 mmol) methanolového 1M roztoku methoxidu sodného ve 3 ml methanolu se míchají při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Po přidání 50 ml etheru se směs promyje 8 ml studené vody a dvakrát vždy 8 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po přečištění na krátké

chromatografické koloně (10 g silikagelu a jakožto eluční činidlo směs hexanu s acetone 2 : 1) se získají 63 mg v záhlaví uvedeného sloučeniny o teplotě tání 114 až 117 °C.

$R_f = 0,62$ (směs hexanu s acetone 1 : 1);

UV (C_2H_5OH):

$\lambda_{max} = 326 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3,93$ a 301 nm , $\log \epsilon = 4,14$.

Příklad 6

Příprava methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-6-brom-PGF_{1 α} (sloučenina obecného vzorce IIa, ve kterém $R^1 = \text{methyl}$, $R^2 = \text{vodík}$, $R^3 = -(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $A = \text{trans } -\text{CH}=\text{CH}-$, B se rovná valeční vazba a $X = \text{brom}$)

K roztoku obsahujícímu 87 mg (0,2 milimolu) methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-PGF_{2 α} (sloučenina obecného vzorce III, ve kterém $R^1 = \text{methyl}$, $R^2 = \text{vodík}$, $R^3 = -(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $A = \text{trans } -\text{CH}=\text{CH}-$ a $B = \text{valenční vazba}$) ve 3 ml dichlormethanu se přidá 60 mg (0,33 mmolu) N-bromsukcinimidu a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se reakční směs bez předchozího přečištění chromatografuje na krátké koloně (20 g silikagelu a jakožto eluční činidlo směs dichlormethanu s acetone 1 : 1), čímž se získá 50 mg v záhlaví uvedené sloučeniny.

$R_f = 0,23$ (směs hexanu s acetone 1 : 1);

UV (C_2H_5OH):

$\lambda_{max} = 258 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4,18$.

Příklad 7

Příprava 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyklopentyl-PGF_{1 α} (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $R^1 =$ vodík, $R^2 =$ vodík, $R^3 =$ cyklopentyl, $A =$ trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $B =$ valenční vazba)

Směs roztoku obsahujícího 250 mg (0,64 milimolu) methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyklopentyl-PGF_{1 α} (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $R^1 = \text{methyl}$, $R^2 = \text{vodík}$, $R^3 =$ cyklopentyl, $A = \text{trans } -\text{CH}=\text{CH}-$ a $B = \text{valenční vazba}$) s 5 ml (5 mmolů) vodného 1M roztoku hydroxidu sodného se ponechá 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se odpaří přibližně na polovinu svého objemu a přečistí ochlazenými rozpouštědly, jak dále uvedeno. Zředí se 25 ml vody a 25 ml

etheru a vodná fáze se okyslí na pH 3 až 4 přidáním 1M roztoku kyseliny síranu sodného. Vyloučená bílá sraženina se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a vzniklé dvě fáze se od sebe oddělí. Vodná fáze se znovu promyje 20 ml ethylacetátu, ethylacetátové fáze se spojí, dvakrát promyje vždy 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření se získá 199 mg v záhlaví uvedeného produktu v podobě bílých krystalů o teplotě tání 157 až 160 °C.

$R_f = 0,28$ (směs benzenu s dioxanem a kyselinou octovou 20 : 10 : 1).

Příklad 8

Příprava vápenaté soli 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyklopentyl-PGF_{1 α} (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $R^1 = \text{Ca}_{1/2}$, $R^2 = \text{vodík}$, $R^3 =$ cyklopentyl, $A = \text{trans } -\text{CH}=\text{CH}-$ a $B = \text{valenční vazba}$)

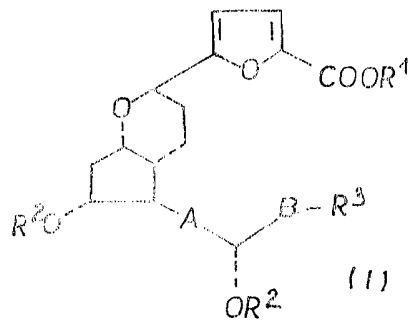
Směs roztoku obsahujícího 176 mg (0,45 milimolu) methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyklopentyl-PGF_{1 α} s 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného v 10 ml methanolu se míchá 90 minut při teplotě místnosti, načež se methanol oddestiluje za sníženého tlaku. Po přidání 10 mililitrů vody ke zbytku se vzniklý roztok promyje 25 ml etheru, vodná fáze se okyslí na pH 4 přidáním přibližně 5 ml 1M roztoku kyseliny síranu sodného a extrahuje třikrát za studena vždy 30 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové roztoky se promyje 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po odpaření se zbytek rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a po přidání 3 ml vody se přidá 30 mg (0,53 mmolu) oxidu vápenatého. Vzniklý kalný roztok se míchá přes noc, pak se zfiltruje, filtrát se odpaří do sucha a po přidání benzenu ke zbytku se znovu odpaří do sucha. Zbytek po odpaření se míchá 20 minut se 20 ml ethanolu, načež se zfiltruje. Odpařením filtrátu se získá v záhlaví uvedená sloučenina jakožto čistá látka v podobě bílých krystalů o teplotě tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

$R_f = 0,28$ (směs benzenu s dioxanem a kyselinou octovou 20 : 10 : 1).

Obsah vápníku v uvedené sloučenině lze stanovit konduktometrickou titrací za použití kyseliny. V tomto konkrétním případě činí obsah vápníku 0,785 mg ve vzorku sloučeniny o hmotnosti 15 mg.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových racemických a opticky aktivních derivátů interfuranylen-prostacyklinu obecného vzorce I



ve kterém

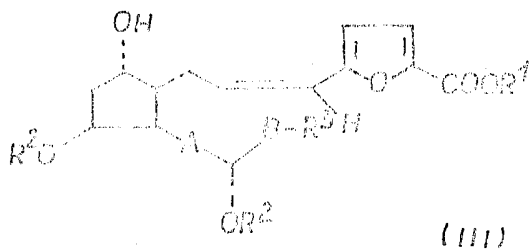
R¹ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci nebo protonovanou formu anorganického kationu,

R² znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tetrahydropyranovskou skupinu,

R³ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 5 či 6 atomy uhlíku,

A znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C}\equiv\text{C}-$, a

B znamená chemickou vazbu nebo skupinu $-\text{CH}_2-$, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

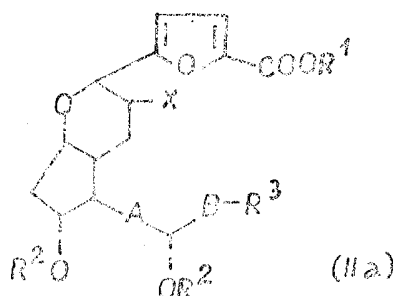
R¹, R², R³, A a B mají výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

E znamená halogen, zbytek amidu kyseliny nebo zbytek imidu kyseliny, a

X znamená halogen, načež se na vzniklou sloučeninu obecného vzorce IIa



ve kterém

R¹, R², R³, A, B a X mají výše uvedený význam působí zásadou, a popřípadě se odstraní ochranné skupiny hydroxylové a/nebo se vzniklá sloučenina popřípadě přemění ve svou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako halogenačního činidla obecného vzorce E-X použije halogenů, N-halogenovaných amidů kyselin, s výhodou elementárního jodu nebo N-bromsukcinimidu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako zásady, jíž se působí na sloučeninu obecného vzorce IIa, použije zásady amidinového typu, s výhodou diazabicykloundecenu.