

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209909
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 24 11 78
(21) (PV 7724-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 11 77
(P 27 53 244.1)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 03 81
(45) Vydáno 15 06 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00
//A 61 K 31/557
C 07 D 307/93

(72)
Autor vynálezu

VORBRÜGGEN HELMUT prof. dr., SKUBALLA WERNER dr.,
RADÜCHEL BERND dr., LOSERT WOLFGANG prof. dr., LOGE OLAF dr.,
MÜLLER BERND dr. a MANNESMANN GERDA dr., ZÁPADNÍ BERLÍN

(73)
Majitel patentu

[Západní Berlín]
SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby prostacyklinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových prostacyklinových derivátů.

Z různých před nedávnem vyšlých publikací [Nature (London) **263**, 663 (1976)], Prostaglandins **14**, 210 (1977) je zřejmé, že prostaglandin- I_2 (PGI_2) inhibuje agregaci krevních destiček indukovanou ADP. Kromě toho snižuje PGI_2 na základě svého dilatačního účinku na hladké svalstvo arterií krevní tlak.

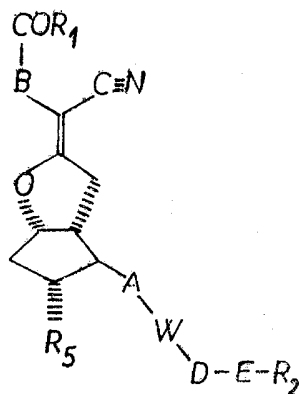
PGI_2 nemá ale stabilitu potřebnou pro léčivo. Tak činí poločas PGI_2 při fyziologických hodnotách pH a při teplotě místnosti pouze několik minut.

Nyní bylo zjištěno, že zavedení nitrilové skupiny do dvojné vazby enoletheru vede ke stabilizaci prostacyklinu, přičemž farmakologické spektrum účinnosti zůstane zachováno a doba účinku se podstatně prodlouží.

Sloučeniny podle vynálezu snižují krevní tlak. Kromě toho jsou tyto sloučeniny vhodné jako inhibitory shlukování trombocytů.

Vynález se týká výroby derivátů prostacyklinu obecného vzorce I

2



(I)

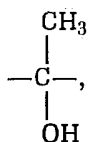
kde

R_1 znamená zbytek OR_3 , přičemž R_3 může znamenat vodík nebo C_1-C_{10} -alkylový zbytek nebo zbytek NHR_4 a R_4 ve významu C_1-C_{10} -alkanoylového nebo $(C_1-C_{10}$ -alkan)-sulfonylového esteru,

B znamená alkýlenovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

A znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, cis- $-\text{CH}=\text{CH}-$, trans- $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C}=\text{C}-$,

W znamená volnou nebo modifikovanou hydroxymethylenovou skupinu nebo volnou nebo funkčně modifikovanou skupinu



přičemž OH-skupina může být v poloze α nebo β ,

D a E znamenají společně přímou vazbu nebo

D znamená alkýlenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

E znamená atom kyslíku nebo atom síry nebo přímou vazbu,

R_2 znamená nasycenou C_1-C_6 -alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která může být popřípadě substituována fenylem, nebo znamená fenylovou skupinu,

R_5 znamená volnou nebo funkčně modifikovanou hydroxyskupinu, a v případě kdy R_3 znamená vodík, jejich fyziologicky neškodných solí s bázemi.

Jako alkylové skupiny R_3 lze uvést například methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, isobutylovou, terc.butylovou, pentylovou, neopentylovou, heptylovou, hexylovou a decylovou skupinu.

Výhodnými alkylovými skupinami R_3 jsou skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylová, ethylová, propylová, dimethylaminopropylová, isobutylová a butylová skupina.

Hydroxyskupiny R_5 a hydroxyskupiny v symbolu W mohou být funkčně modifikovány, například etherifikací nebo esterifikací, přičemž volné nebo modifikované hydroxyskupiny ve W mohou být v poloze α nebo β a přičemž volné hydroxyskupiny jsou výhodnější.

Jaké etherové zbytky a acylové zbytky přicházejí v úvahu zbytky odborníkům známe.

Výhodné jsou snadno odštěpitelné etherové zbytky, jako jsou například tetrahydropyranylové zbytky, tetrahydrofuranylové zbytky, α -ethoxyethyllové zbytky, trimethylsilylové zbytky, dimethyl-terc.butylsilylové zbytky a tribenzylsilylový zbytek. Jako acylové zbytky přicházejí v úvahu tytéž zbytky, které byly jmenovány pro R_4 ; zejména například acetylový zbytek, propionylový zbytek, butyrylový zbytek a benzoylový zbytek.

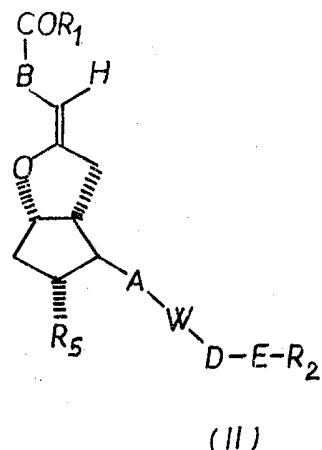
Jako alkylové zbytky R_2 přicházejí v úvahu nasycené alkylové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy

uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány fenylovým zbytkem. Jako příklad mohou být uvedeny methylový zbytek, ethylový zbytek, propylový zbytek, butylový zbytek, isobutylový zbytek, terc.butylový zbytek, pentylový zbytek a hexylový zbytek.

Jako alkýlenové skupiny B přicházejí v úvahu alkýlenové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 2 až 10, zejména s 2 až 5 atomy uhlíku. Jako příklady lze jmenovat ethylenový, 1,2-propylenový, ethylethylenový, trimethylenový, tetramethylenový, pentamethylenový, hexamethylenový zbytek aj.

Pro vytváření solí jsou vhodné anorganické a organické báze, které jsou odborníkům známe pro tvorbu fyziologicky nezávadných solí. Jako příklad lze jmenovat hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako hydroxid vápenatý, dále amoniak, aminy, jako ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, N-methylglukamin, morfolin, tris-(hydroxymethyl)methylamin atd.

Způsob výroby prostacyklinových derivátů výše uvedeného obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 , R_5 , A, B, W, D a E mají shora (u obecného vzorce I) uvedené významy, popřípadě za chránění přítomných volných hydroxyskupin, se uvádí známým způsobem do reakce se sulfonylisokyanátem obecného vzorce III



kde

R_6 znamená fenylový kruh, substituovaný popřípadě alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo znamená halogen, a potom s terciárním aminem nebo terciárním amidem.

Popřípadě se mohou nakonec v získaných

produktech uvolnit v libovolném pořadí chráněné hydroxyskupiny a/nebo volné hydroxyskupiny esterifikovat, etherifikovat zesterifikovaná karboxylová skupina se může zmýdelnit nebo karboxylová skupina zesterifikovat, karboxylovou skupinu lze nechat zreagovat se sloučeninou obecného vzorce IV



kde

R_4 má shora uvedený význam, nebo lze karboxylovou skupinu převést na fyziologicky nezávadnou sůl pomocí báze.

Reakce enoletheru vzorce II na sloučeniny obecného vzorce I se provádí postupně po sobě ve stejné reakční nádobě se sulfonylisokyanáty obecného vzorce III a s terciárními aminem v inertním rozpouštědle, s výhodou v tetrahydrofuranu, dioxanu, diethyletheru, toluenu, popřípadě s terciárním amidem s výhodou bez rozpouštědla.

Ze sulfoisokyanátů obecného vzorce III lze jmenovat benzensulfonylisokyanát, jakož i halogensulfonylisokyanáty s halogeny fluorem, chlorem a bromem. Zejména výhodný je pro reakci se sloučeninami obecného vzorce II chlorsulfonylisokyanát.

Reakce se sulfonylisokyanáty obecného vzorce III se provádí při teplotách 30 až -100°C , s výhodou -70 až 0°C . Reakce s terciárními aminy nebo s terciárními amidy se provádí při teplotách -100 až 30°C , s výhodou -70 až $+30^\circ\text{C}$. Jako terciární aminy přicházejí v úvahu například triethylamin, trimethylamin, diethylisopropylamin, dimethylisopropylamin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, 1,5-diazabicyklo[5.4.0]undec-5-en atd.

Jako terciární amid přichází v úvahu s výhodou dimethylformamid.

Zmýdlnění prosthaglandinesteru se provádí metodami, známými odborníkům, například bazickými katalyzátory.

Zavádění esterových skupin $-\text{OR}_3$ pro R_4 , u kterých R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku se provádí postupy známými odborníkům. Karboxylové sloučeniny se nechají například zreagovat známým způsobem s diazouhlovodíky. Esterifikace diazouhlovodíky se provádí například tím, že se roztok diazouhlovodíku v inertním rozpouštědle, s výhodou v diethyletheru, smísí s karboxylovou sloučeninou ve stejném nebo v jiném inertním rozpouštědle, například v methylenchloridu. Po skončené reakci za 1 až 30 minut se odstraní rozpouštědlo a ester se obvyklým způsobem čistí. Diazoalkany jsou buď známé, nebo se mohou vyrobit známými metodami [Org. Reactions, svazek 8, str. 389 až 394 (1954)].

Prostacyklinové deriváty obecného vzorce I s R_1 ve významu hydroxyskupiny se mohou vhodnými množstvími odpovídajících

anorganických bází převést za neutralizace na soli. Například se při rozpouštění odpovídajících PG-kyselin ve vodě, která obsahuje stechiometrické množství báze, získá po odpaření vody nebo po přidávku rozpouštědla, mísitelného s vodou, například alkoholu nebo acetonu, pevná anorganická sůl.

Pro výrobu aminových solí, která se provádí obvyklým způsobem, se PG-kyselina rozpustí například ve vhodném rozpouštědle, například v ethanolu, acetonu, ethyletheru nebo v benzenu a přidá se alespoň stechiometrické množství aminu k tomuto roztoku. Při tom sůl obvykle vypadne v pevné formě nebo se izoluje obvyklým způsobem po odpaření rozpouštědla.

Funkční modifikace volných OH-skupin se provádí metodami známými odborníkům. Pro zavádění etherových chránicích skupin se provádí reakce například s dihydropyranem v methylenchloridu nebo v chloroformu za použití kyselého kondenzačního prostředku, například kyseliny p-toluen-sulfonové. Dihydropyran se používá v přebytku, s výhodou ve 4- až 10násobném množství teoretické potřeby. Reakce je obvykle při 0°C až -30°C ukončena za 15 až 30 minut.

Zavádění acylových chránicích skupin se provádí tím, že se sloučenina obecného vzorce I nechá zreagovat známým způsobem s derivátem karboxylové kyseliny, například chloridem kyseliny, anhydridem kyseliny aj.

Uvolnění funkčně modifikované OH-skupiny pro výrobu sloučenin obecného vzorce I se provádí podle známých metod. Například se odštěpení etherových chránicích skupin provádí ve vodném roztoku organické kyseliny, například kyseliny octové, kyseliny propionové aj., nebo ve vodném roztoku anorganické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové. Pro zlepšení rozpustnosti se s výhodou přidává inertní organické rozpouštědlo, mísitelné s vodou. Vhodná organická rozpouštědla jsou například alkoholy, jako methanoly a ethanol a ethery, jako dimethoxyethan, dioxan a tetrahydrofuran. S výhodou se používá tetrahydrofuran. Odštěpení se s výhodou provádí při teplotách 20 až 80°C .

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

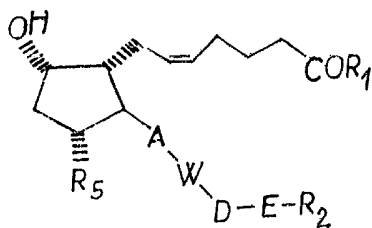
Zmýdlnění acylových skupin se provádí například uhličitany alkalických kovů a uhličitany kovů alkalických zemin nebo hydroxidy alkalických kovů nebo hydroxidy kovů alkalických zemin v alkoholu nebo vodném roztoku alkoholu. Jako alkoholy přichází v úvahu alifatické alkoholy, na-

příklad methanol, ethanol, butanol atd., s výhodou methanol. Jako uhličitany alkalických kovů a hydroxidy alkalických kovů lze uvést draselné a sodné soli, s výhodou ale draselné soli. Jako uhličitany kovů alkalických zemin a hydroxidy kovů alkalických zemin jsou například vhodné uhličitany vápenatý, hydroxid vápenatý a uhličitany barnatý. Reakce se provádí při -10 až 70 °C, s výhodou při 25 °C.

Reakce sloučeniny obecného vzorce I s R_3 ve významu atomu vodíku s isokyanátem obecného vzorce IV se provádí popřípadě za přísady terciárního aminu, například triethylaminu nebo pyridinu. Reakce se může provádět bez rozpouštědla nebo v inertním rozpouštědle, s výhodou acetonitrilu, tetrahydrofuranu, acetonu, dimethylacetamidu, methylenchloridu, diethyletheru, benzenu, toluenu, dimethylsulfoxidu, při teplotách nad nebo pod teplotou místnosti, například v rozmezí -80 °C až 100 °C, s výhodou při 0 °C až 30 °C.

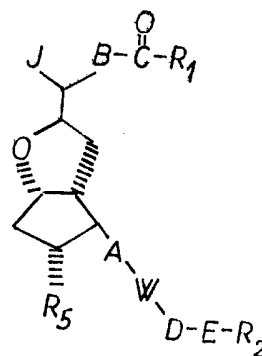
Jestliže výchozí produkt obsahuje OH-skupiny v prostanovém zbytku, tak se nechají zreagovat také tyto OH-skupiny. Jestliže se posléze požadují konečné produkty, které obsahují volné hydroxylové skupiny v prostanovém zbytku, vychází se s výhodou od výchozích produktů, ve kterých jsou tyto intermediárně chráněny, s výhodou snadno odštěpitelnými éterovými a acylovými zbytky.

Sloučeniny obecného vzorce II, sloužící jako výchozí materiál, se mohou například vyrobit tím, že známý F-derivát prostaglandinu obecného vzorce V



(V)

se nechá zreagovat známým způsobem s jódem v přítomnosti hydrogenuhličitany alkalického kovu nebo uhličitany alkalického kovu na sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

Potom se mohou popřípadě volné hydroxyskupiny chránit esterifikací nebo silylací. Vždy podle požadovaného významu A nebo R_1 v konečných produktech obecného vzorce I lze popřípadě dvojně vazby ve sloučenině obecného vzorce VI hydrogenovat nebo popřípadě zesterifikovat karboxyskupinu nebo karboxyskupinu nechat zreagovat se sloučeninami obecného vzorce IV.

Přeměna sloučenin obecného vzorce VI na sloučeniny obecného vzorce II se může provádět například s 1,5-diazobicyklo[4.3.0]non-5-enem (DBN) nebo 1,5-diazobicyklo[5.4.0]undec-5-enem (DBU) v inertním rozpouštědle, jako v benzenu, toluenu, tetrahydrofuranu atd., nebo s natriummethylátem v methanolu. Odštěpení halogenvodíku se provádí při teplotách 0 až 120 °C, s výhodou při 20 až 60 °C.

Nové prostacyklinové deriváty obecného vzorce I jsou cennými farmaky, neboť při podobných spektrech účinnosti oproti odpovídajícím prostaglandinům vynikají lepší specificitou a především podstatně delším účinkem. Ve srovnání s PGE, PGA a PGI se nové prostaglandiny vyznačují větší stabilitou. Dobrá tkáňová specificita nových prostaglandinů se ukazuje při vyšetřování orgánů s hladkým svalstvem, například ilea morčat nebo izolované králičí trachey, kde lze pozorovat podstatně menší stimulaci než při aplikaci přírodních prostaglandinů.

Nové prostaglandinové analogy mají farmakologické vlastnosti, typické pro prostaglandiny, například snižují krevní tlak, in-

hibují agregaci trombocytů a zabraňují sekreci žaludeční šťávy.

Při intravenózních injekcích podávaných bdělým, hypertonním krysám v dávkách 20 a 100 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti jeví sloučeniny vyráběné podle vynálezu silnější účinek na snižování krevního tlaku než PGE_2 a PGA_2 , aniž, by jako u PGE_2 v těchto dávkách vyvolávaly průjmy nebo jako u PGA_2 srdeční arytmie.

Při intravenózní injekci narkotizovanému králíčkovi jeví sloučeniny vyráběné podle vynálezu ve srovnání s PGE_2 a PGA_2 silnější a značně déle trvající snížení krevního tlaku, aniž se ovlivňují jiné orgány s hladkým svalstvem nebo orgánové funkce.

Pro parenterální podávání se používají sterilní injikovatelné vodné nebo olejové roztoky.

Pro orální aplikaci jsou vhodné například tablety, dražé nebo kapsle (tobolky).

Účinné látky vyráběné podle vynálezu mají sloužit ve spojení s pomocnými látkami, známými a obvyklými v galenice, například k výrobě léků pro snižování krevního tlaku.

Příklad 1

5-Kyanprostacyklinmethylester-11,15-diacetát

K roztoku 320 mg prostacyklinmethylester-11,15-diacetátu ve 4,2 ml absolutního etheru se přikape při -70°C 3,55 ml roztoku chlórsulfonylisokyanátu (výroba: rozpustí se 2,3 ml chlórsulfonylisokyanátu v 50 ml absolutního etheru), zahřívá se pomalu na 0°C a přikape se 3,55 ml roztoku triethylaminu (výroba: 100,2 mg triethylaminu v 5 ml methylenchloridu). Míchá se 1 hodinu při 0°C , 15 minut při 20°C , nalije se na směs sestávající z roztoku hydrogenuhličitanu sodného a ledové vody, extrahuje se třikrát etherem, organický extrakt se vytřepe dvakrát solem (tj. koncentrovaným roztokem chloridu sodného), vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Po čištění paračnickou chromatografií na tenké vrstvě (PDC) (křemelina, ether) se získá 60 mg sloučeniny, uvedená v záhlaví, v podobě bezbarvého oleje.

IČ (CHCl_3): 2959, 2930, 2860, 2203, 1730, 1650, 1372, 1245, 970/cm.

Výchozí materiál pro sloučeninu, uvedenou v záhlaví, byl vyroben takto:

Příklad 1a

5,6-Dihydro-5-jódprostacyklinmethylester

Ke směsi 2,16 g prostaglandin- $\text{F}_{2\alpha}$ -methylesteru, 5,40 g hydrogenuhličitanu sodného, 50 ml etheru a 90 ml vody se kape za míchání při 0°C po dobu 3 hodin 65,2 ml

2,5% etherového roztoku jódu. Po 22 hodinách se zředí při 0°C etherem, protřepává se zředěným roztokem triosíranu sodného, promývá se vodou do neutrální reakce, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po filtraci přes křemelinu se směsí etheru a ethylacetátu (1 + 1) se získá 2,81 gramu sloučeniny, uvedená v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 3600, 3400, 2932, 1730, 975/cm.

Příklad 1b

5,6-Dihydro-5-jódprostacyklinmethylester-11,15-diacetát

Rozpustí se 400 mg diolu vyrobeného podle příkladu 1 v 0,8 ml anhydridu kyseliny octové a 3 ml pyridinu a nechá se stát 18 hodin při teplotě místnosti. Po odpaření ve vakuu se získá 467 mg podle chromatografie na tenké vrstvě jednotného diacetátu jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 2958, 2948, 2860, 1732, 1372, 1245, 976/cm.

Příklad 1c

Prostacyklinmethylester-11,15-diacetát

K roztoku 200 mg diacetátu vyrobeného podle příkladu 1 ve 2 ml benzenu se přidá 1 ml 1,5-diazabicyklo(4.3.0)non-5-enu (DBN) a míchá se 20 hodin při 40°C pod argonem. Zředí se etherem, protřepe se třikrát ledovou vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí ve vakuu při 20°C . Přitom se získá olejová sloučenina, uvedená v záhlaví, která se použije bez dalšího čištění.

Příklad 2

5-Kyanprostacyklinmethylester

250 mg sloučeniny, vyrobené podle příkladu 1, 150 mg uhličitanu draselného a 10 ml metanolu se míchá 3,5 hodiny při teplotě místnosti pod argonem. Potom se zředí etherem, promývá se vodou až do neutrální reakce, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu při 25°C .

IČ (CHCl_3): 3600, 3430, 2937, 2860, 2212, 1730, 1650, 972/cm.

Příklad 3

5-Kyanprostacyklin

K roztoku 25 mg sloučeniny, vyrobené podle příkladu 2, v 1,5 ml metanolu se přidá 0,25 ml 1 N hydroxidu sodného a míchá se 4 hodiny při 25°C pod argonem. Potom se zahustí ve vakuu, vyjme se do 3 ml so-

lu a roztok se nastaví 0,5% kyselinou citrónovou na pH 7. Extrahuje se čtyřikrát metylénchloridem, organický extrakt se protřepe jedenkrát solem, vysuší síranem hořečnatým, a odpaří ve vakuu. Při tom se získá 22 mg podle chromatografie na tenké vrstvě jednotné sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako olej, který při uchovávání při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ krystaluje.

IČ (CHCl_3): 3600, 2930, 2862, 2211, 1710, 1650, 973/cm.

Příklad 4

5-Kyano-5-metylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetát

K roztoku 644 mg 15-metylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetátu v 9 ml absolutního etheru se kape při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 7,2 ml roztoku chlorsulfonylisokyanátu (výroba: rozpustí se 2,3 ml chlorsulfonylisokyanátu v 50 ml absolutního etheru), zahřívá se pomalu na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přikape se 7,2 ml roztoku triethylaminu (výroba: 200 mg triethylaminu v 10 ml metylénchloridu). Míchá se 1 hodinu při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 minut při $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, nalije se na ledově studený roztok hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje třikrát etherem, protřepe se organický extrakt dvakrát solem, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po čištění chromatografií na tenké vrstvě (ether) se získá 135 mg sloučeniny uvedené v záhlaví jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 2960, 2930, 2203, 1730, 1650, 1245, 972/cm.

Výchozí materiál pro sloučeninu uvedenou v záhlaví se vyrobí takto:

Příklad 4a

5,6-Dihydro-5-jód-15-metylprostacyklinmetyléster

Ke směsi 1,1 g 15-metylprostaglandin- $\text{F}_{2\alpha}$ -metylésteru, 2,70 g hydrogenuhličitanu sodného, 30 ml etheru a 50 ml vody se kape za míchání při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ během 3 hodin 33 ml 2,5% etherického roztoku jódu.

Po 23 hodinách se zředí při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ etherem, protřepe roztokem thiosíranu sodného, promývá vodou až do neutrální reakce, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po filtraci přes silikagel se směsí etheru a ethylacetátu (1+1) se získá 1,35 g sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako olej.

IČ (CHCl_3): 3600, 3400, 1730, 976/cm.

Příklad 4b

5,6-Dihydro-5-jód-metylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetát

Rozpustí se 1,30 g sloučeniny, vyrobené podle příkladu 4a ve 12 ml pyridinu a 3 ml anhydridu kyseliny octové, přidá se 100 mg 4-dimethylaminopyridinu a nechá se 16 hodin stát při $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom se odpaří ve vakuu a zbytek se filtruje přes silikagel se směsí pentanu a etheru (8+2) a získá se 1,41 g sloučeniny, uvedené v záhlaví jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 2960, 2860, 1733, 1245, 976/cm.

Příklad 4c

15-Metylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetát

Směs, sestávající ze 600 mg diacetátu, vyrobeného podle příkladu 4b, 6 ml benzenu a 3 ml DBN se míchá 20 hodin při $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod argonem. Potom se zředí etherem, protřepe třikrát ledovou vodou, vysuší síranem sodným a zahustí ve vakuu při $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Získá se olejovitá sloučenina uvedená v záhlaví, která se používá bez dalšího čištění.

Příklad 5

5-Kyano-15-metylprostacyklin

K roztoku 100 mg sloučeniny vyrobené podle příkladu 4 v 6 ml metanolu se přidá 1 ml 2 N hydroxidu sodného a míchá se 5 hodin při $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod argonem. Potom se zahustí ve vakuu, vyjme se do 5 ml solu, nastaví 0,5% kyselinou citrónovou na pH 7 a extrahuje čtyřikrát metylénchloridem, organický extrakt se protřepe jedenkrát solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí filtrací přes silikagel se směsí metylénchloridu a isopropylalkoholu (85+15). Získá se 56 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 3600, 3300, 2930, 2862, 2210, 1712, 1650, 974/cm.

Příklad 6

5-Kyano-16,16-dimetylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetát

K roztoku 320 mg 16,16-dimetylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetátu ve 4,5 ml etheru se přikape při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3,5 ml roztoku chlorsulfonylisokyanátu (výroba: příklad 1), pomalu se zahřívá na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přikape se 3,5 ml roztoku triethylaminu (výroba: příklad 1). Míchá se jednu hodinu při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 minut při $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, nalije se na ledově studený roztok hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje třikrát etherem, organický extrakt se protřepe dvakrát solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po čištění chromatografií na tenké vrstvě (e-

ther) se získá 72 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 2960, 2930, 2204, 1732, 1650, 1245, 972/cm.

Výchozí materiál pro sloučeninu, uvedenou v záhlaví, se vyrobí takto:

Příklad 6a

5,6-Dihydro-16,16-dimetyl-5-jódprostacyklinmetyléster

V analogii k příkladu 1a se získá z 1,2 g 16,16-dimetylprostaglandin- $\text{F}_{2\alpha}$ -metylésteru 1,5 g sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako olej.

IČ (CHCl_3): 3600, 3400, 1730, 975/cm.

Příklad 6b

5,6-Dihydro-16,16-dimetyl-5-jódprostacyklinmetyléster-11,15-diacetát

Roztok, sestávající z 820 mg diolu, vyrobeného podle příkladu 6a, v 6 ml pyridinu a 1,5 ml anhydridu kyseliny octové se nechá stát 18 hodin při teplotě místnosti, odpaří se ve vakuu a zbytek se zfiltruje se směsí pentanu a etheru (1 + 1) přes silikagel. Získá se 890 mg sloučeniny uvedené v záhlaví jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 2960, 2948, 1732, 1245, 975/cm.

Příklad 6c

16,16-Dimetylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetát

V analogii k příkladu 1a se získá z 800 mg diacetátu vyrobeného podle příkladu 6b a 4 ml DBN sloučenina uvedená v záhlaví, jako olej.

Příklad 7

5-Kyano-16,16-dimetylprostacyklin

K roztoku 400 mg sloučeniny, vyrobené podle příkladu 6, ve 25 ml metanolu se přidají 4 ml 2 N hydroxidu sodného a míchá se 6 hodin při 25 °C pod argonem. Potom se zahustí ve vakuu, vyjme se do 15 ml solu, nastaví 1% kyselinou citrónovou na pH 7 a extrahuje čtyřikrát metylenchloridem. Organický extrakt se protřepe jednou se solem, vysuší síranem hořečnatým, a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí filtrací přes silikagel (směs metylenchloridu s isopropylalkoholem 85 + 15). Získá se 240 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 3600, 3300, 2930, 2860, 2210, 1710, 1650, 975/cm.

Příklad 8

5-Kyano-16-metylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetát

K roztoku 1,30 g 16-metylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetátu v 18 ml absolutního etheru se přikape při -70 °C 14,4 ml roztoku chlorsulfonylisokyanátu (výroba: rozpustí se 2,3 ml chlorsulfonylisokyanátu v 50 ml absolutního etheru), pomalu se zahřívá na 0 °C v průběhu 30 minut a přikape se 14,4 ml roztoku triethylaminu (výroba: 400 mg triethylaminu ve 20 ml metylenchloridu). Míchá se jednu hodinu při 0 °C, 15 minut při 20 °C, nalije se na ledově studený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, extrahuje třikrát etherem, organický extrakt se protřepe dvakrát solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po čištění chromatografií na tenké vrstvě se získá 290 mg sloučeniny uvedené v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 2960, 2932, 2203, 1730, 1650, 1250, 972/cm.

Výchozí materiál pro sloučeninu uvedenou v záhlaví se vyrobí takto:

Příklad 8a

5,6-dihydro-5-jód-16-metylprostacyklinmetyléster

V analogii s příkladem 1a se získá ze 4,30 g 16-metylprostaglandin- $\text{F}_{2\alpha}$ -metylésteru 5,60 g sloučeniny uvedené v záhlaví jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 3600, 3400, 2930, 1732, 975/cm.

Příklad 8b

5,6-Dihydro-5-jód-16-metylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetát

5,51 g sloučeniny vyrobené podle příkladu 8a se rozpustí ve 30 ml pyridinu a 8 ml anhydridu kyseliny octové a nechá se stát 18 hodin při 25 °C. Po odpaření ve vakuu a filtraci přes silikagel (směs pentanu a etheru 7 + 3) se získá 6 g sloučeniny uvedené v záhlaví jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 2960, 2950, 2860, 1730, 1245, 975/cm.

Příklad 8c

16-Metylprostacyklinmetyléster-11,15-diacetát

Směs, sestávající ze 3 g sloučeniny, vyrobené podle příkladu 8b, 30 ml benzenu a 15 ml DBN se míchá 20 hodin při 45 °C pod argonem, zředí se etherem, protřepá se čtyřikrát s ledovou vodou, vysuší síranem sodným a zahustí ve vakuu při 20 °C. Získá se olejovitá sloučenina, uvedená v záhlaví, která se používá bez dalšího čištění.

Příklad 9

5-Kyano-16-metylprostacyklin

K roztoku 1 g sloučeniny, vyrobené podle příkladu 8, v 50 ml metanolu se přidá 10 ml 2 N hydroxidu sodného a míchá se 7 hodin při 25 °C pod argonem. Potom se zahustí ve vakuu, vyjme se do 50 ml solu, nastaví 1% kyselinou citrónovou na pH 7 a extrahuje čtyřikrát metylénchloridem. Organický extrakt se protřepe jedenkrát se solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po filtraci surového produktu přes silikagel se směsí metylénchloridu a isopropylalkoholu [85 + 15] se získá 590 mg sloučeniny uvedené v záhlaví jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 3600, 3300, 2933, 2860, 2210, 1710, 1650, 976/cm.

Příklad 10

5-Kyano-16-fenyl-17,18,19,20-tetranorprostacyklinmetylester-11,15-diacetát

K roztoku 300 mg 16-fenyl-17,18,19,20-tetranorprostacyklinmetylester-11,15-diacetátu ve 4 ml etheru se kape při -70°C 3,4 ml roztoku chlorsulfonylisokyanátu (výroba viz příklad 1), zahřívá se po dobu 30 minut na 0 °C a přikape se 3,4 ml roztoku triethylaminu v metylénchloridu (výroba viz příklad 1). Míchá se hodinu při 0 °C, 15 minut při 20 °C, nalije se na ledově studený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, extrahuje etherem, extrakt se promývá solem až do neutrální reakce, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po čištění chromatografií na tenké vrstvě [ether] se získá 80 mg sloučeniny uvedené v záhlaví jako olej.

IČ (CHCl_3): 2960, 2205, 1733, 1651, 1602, 1245, 974/cm.

Výchozí materiál pro sloučeninu uvedenou v záhlaví byl vyroben takto:

Příklad 10a

5,6-Dihydro-5-jód-16-fenyl-17,18,19,20-tetranorprostacyklinmetylester

V analogii s příkladem 1a se získá z 1,05 g 16-fenyl-17,18,19,20-tetranorprosta-

glandin- $\text{F}_{2\alpha}$ -metylesteru 1,38 g sloučeniny uvedené v záhlaví jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 3600, 3410, 1732, 1602, 975/cm.

Příklad 10b

5,6-Dihydro-5-jód-16-fenyl-17,18,19,20-tetranorprostacyklinmetylester-11,15-diacetát

Roztok 1,20 g diolu, vyrobeného podle příkladu 10a, v 9 ml pyridinu a 2,4 ml anhydridu kyseliny octové se nechá stát 18 hodin při teplotě místnosti. Potom se odpaří ve vakuu a zbytek se zfiltruje se směsí pentanu a etheru (1 + 1) přes silikagel. Při tom se získá 1,31 g sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 2958, 2950, 1732, 1602, 1245, 976/cm.

Příklad 10c

16-Fenyl-17,18,19,20-tetranorprostacyklinmetylester-11,15-diacetát

V analogii s příkladem 1 se získá z 1,25 g diacetátu, vyrobeného podle příkladu 10b, a 6 ml DBN olejovitá sloučenina, uvedená v záhlaví, která se používá dále jako surový produkt.

Příklad 11

5-Kyano-16-fenyl-17,18,19,20-tetranorprostacyklin

K roztoku 610 mg sloučeniny, vyrobené podle příkladu 10, ve 28 ml metanolu se přidá 6 ml 2 N hydroxidu sodného a míchá se 6 hodin při 25 °C pod argonem. Potom se zahustí ve vakuu, vyjme se do 15 ml solu, nastaví 1% roztokem kyseliny citrónové na pH 7 a extrahuje čtyřikrát metylénchloridem. Organický extrakt se protřepe jedenkrát solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po čištění surového produktu filtrací přes silikagel (směs metylénchloridu a isopropylalkoholu 9 + 1) se získá 390 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl_3): 3600, 3310, 2930, 2860, 2212, 1712, 1650, 1602, 976/cm.

Příklad 12

5-Kyano-13,14-dihydro-16-metylprostacyklinmetylester-11,15-diacetát

K roztoku 1,15 g 13,14-dihydro-16-metylprostacyklinmetylester-11,15-diacetátu v 15 ml absolutního etheru se kape při -70°C 13 ml roztoku chlorsulfonylisokyanátu (výroba viz příklad 1), zahřívá se po dobu 30

minut na 0 °C, přikape se 13 ml roztoku triethylaminu v metylénchloridu (viz příklad 1), míchá se 1 hodinu při 0 °C, nalije se na ledově studený roztok hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje etherem. Extrakt se promyje solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří se vakuu při 25 °C. Chromatografií na tenké vrstvě (ether) se získá 300 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl₃): 2960, 2932, 2203, 1730, 1650, 1250/cm.

Příklad 12a

5,6-Dihydro-13,14-dihydro-5-jód-16-metylprostaglynmetyléster

V analogii s příkladem 1a se získá ze 2,1 g 13,14-dihydro-16-metylprostaglandin-F_{2α}-metylésteru 2,6 g sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl₃): 3600, 3400, 2930, 1730/cm.

Příklad 12b

5,6-Dihydro-13,14-dihydro-5-jód-16-metylprostaglynmetyléster-11,15-diacetát

V analogii s příkladem 1b se získá ze 2,50 g diolu, vyrobeného podle příkladu 12a po chromatografii 2,70 g sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako olej.

IČ (CHCl₃): 2958, 2950, 2855, 1732, 1245/cm.

Příklad 12c

13,14-Dihydro-16-metylprostaglynmetyléster-11,15-diacetát

V analogii s příkladem 1c se získá ze 2 g sloučeniny, vyrobené podle příkladu 12b a 10 ml DBN sloučenina, uvedená v záhlaví, která se používá dále jako surový produkt.

Příklad 13

5-Kyano-13,14-dihydro-16-metylprostaglynmetyl

V analogii s příkladem 5 se získá z 250 mg sloučeniny, vyrobené podle příkladu 12a 2,5 ml 2 N hydroxidu sodného v 5 ml metanolu 145 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl₃): 3600, 3300, 2930, 2862, 2212, 1710/cm.

Příklad 14

5-Kyano-N-metansulfonylprostaglynmetylkarboxamid

377 mg 5-kyanoprostaglynu (výroba viz

příklad 3), 3 ml pyridinu a 1 ml anhydridu kyseliny octové se nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 10 ml absolutního acetonitrilu, přidá se 120 mg triethylaminu a doplní roztokem, sestávajícím ze 150 mg metylsulfonylisokyanátu v 8 ml acetonitrilu. Míchá se 4 hodiny při 20 °C, zahustí ve vakuu, doplní 10 ml vody, nastaví 1% roztokem kyseliny citrónové na pH 7 a extrahuje etherem. Organický extrakt se protřepe se solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po čištění chromatografií na tenké vrstvě (ether) se získá 340 mg metansulfonylkarboxamidu. Pro odštěpení acetátových chránicích skupin se rozpustí v 10 ml metanolu, doplní 240 mg uhličitanu draselného a míchá 3 hodiny při 20 °C pod argonem. Potom se zředí solem, směs se nastaví 1% roztokem kyseliny citrónové na pH 7, extrahuje metylénchloridem, extrakt se protřepe se solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu.

Po filtraci přes silikagel se směsí metylénchloridu a isopropylalkoholu (9 + 1) se získá 203 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl₃): 3400, 2935, 2865, 2211, 1720, 1650, 1340, 975/cm.

Příklad 15

5-Kyano-16-metyl-N-metansulfonylprostaglynmetylkarboxamid

V analogii s příkladem 14 se získá z 250 mg 5-kyano-16-metylprostaglynu 173 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako olej.

IČ (CHCl₃): 3400, 2940, 2865, 2210, 1718, 1650, 972/cm.

Příklad 16

5-Kyano-N-acetylprostaglynmetylkarboxamid

190 mg 5-kyanoprostaglynu (viz příklad 3), 1,5 ml pyridinu a 0,5 ml anhydridu kyseliny octové se nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 6 ml acetonitrilu, přidá se roztok, sestávající ze 75 mg triethylaminu v 6 ml acetonitrilu a doplní se při 0 °C roztokem, sestávajícím z 55 mg acetylisokyanátu v 6 ml acetonitrilu. Míchá se 2 hodiny při 20 °C, zahustí ve vakuu, doplní 10 ml vody, nastaví 1% roztokem kyseliny citrónové na pH 7 a extrahuje etherem. Extrakt se protřepe se solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po čištění chromatografií na tenké vrstvě (směs etheru s pentanem 7 + 3) se získá 160 mg acetylkarboxamidu. Pro odštěpení acetátových chránicích skupin se rozpustí v 5 ml metanolu, doplní 105 mg uhličitanu dra-

selného a míchá se 3 hodiny při 20 °C pod argonem. Potom se zředí solem, směs se nastaví 1% roztokem kyseliny citrónové na pH 7, extrahuje se methylenchloridem, extrakt se protřepe se solem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Po filtraci přes silikagel (směs metylénchloridu a isopropylalkoholu 9 + 1) se získá 105 mg sloučeniny uvedené v záhlaví jako olej.

IČ (CHCl₃): 3600, 3400, 2960, 2210, 1733, 1705, 1650, 973/cm.

Příklad 17

5-Kyano-16-metyl-N-acetylprostacyklincarboxamid

V analogii s příkladem 15 se získá z 225 mg 5-kyano-15-metylprostacyklinu (příklad 5) 152 mg sloučeniny uvedené v záhlaví jako olej.

IČ (CHCl₃): 3600, 3400, 2955, 2212, 1733, 1706, 1650, 973/cm.

Příklad 18

5-Kyano-16,16-dimetyl-N-acetylprostacyklincarboxamid

V analogii s příkladem 16 se získá ze 170 mg 5-kyano-16,16-dimetylprostacyklinu (příklad 7) 95 mg sloučeniny uvedené v záhlaví jako olej.

IČ (CHCl₃): 3600, 3410, 2960, 2210, 1732, 1705, 1650, 976/cm.

Příklad 19

5-Kyano-16-metyl-N-acetylprostacyklincarboxamid

V analogii k příkladu 16 se získá ze 152 mg 5-kyano-16-metylprostacyklinu (příklad 9) 102 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako olej.

IČ (CHCl₃): 3600, 3410, 2955, 2210, 1735, 1708, 1650, 974/cm.

Příklad 20

5-Kyano-N-acetyl-16-fenyl-17,18,19,20-tetra-norprostacyklincarboxamid

V analogii s příkladem 16 se získá ze 165 mg 5-kyano-16-fenyl-17,18,19,20-tetra-norprostacyklinu 100 mg sloučeniny uvedené v záhlaví jako bezbarvý olej.

IČ (CHCl₃): 3600, 3400, 2945, 2212, 1734, 1708, 1650, 1602, 975/cm.

Příklad 21

5-Kyano-13,14-dihydro-16-metyl-N-acetylprostacyklincarboxamid

V analogii s příkladem 16 se získá z 95 mg 5-kyano-13,14-dihydro-16-metylprostacyklinu 57 mg sloučeniny, uvedené v záhlaví, jako olej.

IČ (CHCl₃): 3600, 3400, 2955, 2210, 1734, 1706, 1650/cm.

Farmakologické údaje

V dále uvedené tabulce jsou shrnuty výsledky farmakologických testů, ze kterých jednoznačně vyplývá vyšší účinek nových sloučenin vyráběných podle vynálezu, co do hodnot hlavních účinků, jako je inhibice sekrece žaludeční kyseliny a antiastmatické působení, ve kterých se reprezentativní výběr z nových sloučenin jeví až 25krát účinnější nežli prostacyklin (PGI₂), který byl zvolen pro porovnání. Tyto vlastnosti nových sloučenin jsou kromě toho ještě zvýhodňovány tím, že nové sloučeniny mají oproti prostacyklinu (PGI₂) značně slabší vedlejší účinky.

Zatímco PGI₂ v testu na bronchospasmolýzu nejeví již při 50 µg/ml ve srovnání s kontrolní skupinou žádnou signifikantně lepší účinnost, působí 5-kyan-16-methylprostacyklin ještě v dávce 2 µg/ml.

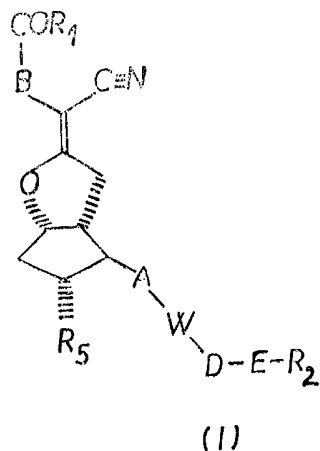
V testu na krevní tlak má tatáž sloučenina v dávce 50 µg/ml u krysy maximální efekt na snižování krevního tlaku srovnatelný s efektem PGI₂, za to však prodlužuje tento účinek o dvoj- až pětinasobek.

Výsledky farmakologických testů

Sloučenina	Inhibice sekrece žaludeční kyseliny. Titrace konečného bodu uvolněné kyseliny (ovlivnění sekrece žaludeční kyseliny histaminem u narkotizovaných krys s recirkulačně perfundovaným žaludkem).	Antiatematický účinek Morče s dušností navozenou histaminem, inhalace po rozprašení ultrazvukem do podoby mlhy	Účinek na izolovanou morčecí dělohu V Tyrodeově živném roztoku Velikost kontrakce po zesílení v mm
prostacyklin	1,2 mg/kg/h i. v.	500 µg/ml	156,75 (2,5 µg/40 ml)
5-kyan-prostacyklin (příklad 3)	1,2 mg/kg/h i. v.	100 µg/ml	107 (5 µg/40 ml)
5-kyan-16-methylprostacyklin (příklad 9)	0,24 mg/kg/h i. v.	2 µg/ml	137,75 (5 µg/40 ml)

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby prostacyklinových derivátů obecného vzorce I



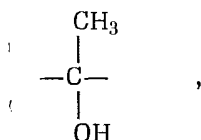
kde znamená

R_1 zbytek OR_3 , přičemž R_3 znamená vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 10 atomy uhlíku nebo NHR_4 s R_4 ve významu C_1-C_{10} -alkanoylového nebo $(C_1-C_{10}$ -alkan)sulfonylového esteru,

B alkylenovou skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

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

W volnou nebo funkčně modifikovanou hydroxymethylenovou skupinu nebo volnou nebo funkčně modifikovanou skupinu



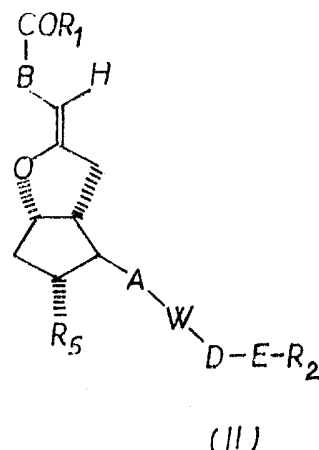
přičemž OH -skupina je v poloze α - nebo β , D a E společně přímou vazbu nebo

D alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

E atom kyslíku nebo síry nebo přímou vazbu,

R_2 nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou fenylem, nebo fenylovou skupinu,

R_5 volnou nebo funkčně modifikovanou hydroxyskupinu, a v případě, kdy R_3 znamená atom vodíku, jejich fyziologicky neškodných solí s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 , R_3 , R_5 , A , B , W , D a E mají výše uvedené významy, uvádí popřípadě za chránění přítomných volných hydroxyskupin do reakce se sulfonylisokyanátem obecného vzorce III



ve kterém

R_6 znamená fenyl, popřípadě substituovaný C_1-C_4 -alkylem, nebo halogen, a potom s terciárním aminem nebo terciárním amidem.