

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

262697

(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 311/94



(22) Přihlášeno 16 01 86

(21) (PV 6343-87.R)

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

(40) Zveřejněno 16 08 88

(45) Vydáno 15 07 89

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(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

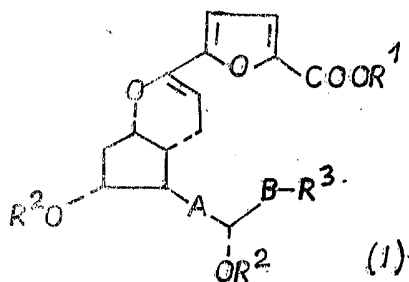
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., BUDAPEŠT (MLR)

viz odst. 13 odst.)

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

1

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



ve kterém

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

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

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

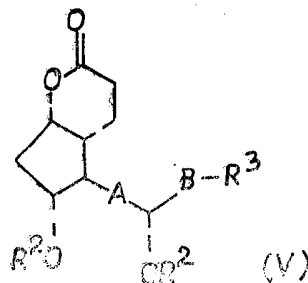
2

A znamená ethylenovou skupinu nebo skupinu $-C \equiv C-$, a

B znamená chemickou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$,

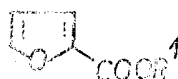
jakož i farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny.

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



ve kterém

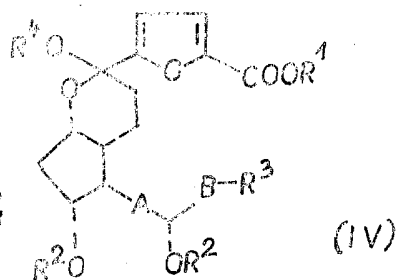
R², R³, A a B mají výše uvedený význam, nechá v přítomnosti zásady reagovat se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

ve kterém

R¹ má výše uvedený význam, a vzniklá ketonová sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R¹, R², R³, A a B mají výše uvedený význam, a

R⁴ znamená vodík, se zahřívá v přítomnosti kyselého katalyzátoru buď přímo, nebo popřípadě po přeměně ve sloučeninu obecného vzorce IV, ve kterém R¹, R², R³, A a B mají výše uvedený význam a R⁴ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, reakcí s příslušným alkoholem, 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 spolupracovníci: *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 Cycloprostin [*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 prostacyklinu je ethanoletherová funkční skupina. Hlavní zásady chemické a biologické stabilizace prostacyklinové molekuly jsou uvedeny ve výše citovaných článcích.

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 vestaveným do hořeního řetězce, se vyznačuje neobvyklou endocyklickou enoletherovou 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.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se laktón obecného vzorce V nechá reagovat s derivátem furanu obecného vzorce VI v rozpouštědle, výhodně etherového typu, jako je diethylether a tetrahydrofuran, nebo v aprotickém polárním rozpouštědle, jako je triamid kyseliny hexamethylfosforečné, nebo ve směsi těchto rozpouštědel, v přítomnosti zásady, jako je výhodně alkylolithium, například n-butyl- nebo terc.butyllithium, nebo v přítomnosti hydridu alkalického kovu, jako je hydrid sodný nebo dimethylsulfoxid sodný, nebo lithiumpalkylamid, jako je lithiumpdiisopropylamid nebo lithiumpdiklohexylamid, při teplotě v rozmezí -80 až +25 °C, s výhodou při -78 °C. Při této reakci se používá 1 až 3 ekvivalentů zásady. Při nejvýhodnějším provádění této reakce se používá 1 ekvivalentu n-butyllithia v tetrahydrofuranu při teplotě -78 °C.

Vzniklý ketonový derivát obecného vzor-

ce IV se zahřívá při teplotě v rozmezí 50 až 200 °C, s výhodou 70 až 90 °C, v organickém rozpouštědle, s výhodou v aromatickém rozpouštědle, jako je benzen, toluen nebo xylen, nebo v chlorovaném rozpouštědle, jako je dichlormethan, chloroform nebo dichlorethan, popřípadě bez rozpouštědla v přítomnosti organické kyseliny jakožto katalyzátoru, s výhodou v přítomnosti aromatické sulfonové kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová, nebo v přítomnosti soli aromatické sulfonové kyseliny s organickou zásadou, jako je pyridiniumtosylát. Voda vzniká při této reakci se odstraňuje pomocí zařízení na zachycování vody. Tímto postupem se získají analogy derivátů interfuranylenprostacyklinu obecného vzorce I. Nejvýhodněji se tato reakce provádí v benzenu v přítomnosti pyridiniumtosylátu jakožto katalyzátoru při teplotě v rozmezí 70 až 90 °C.

Laktany obecného vzorce V, používané jako výchozí látky při postupu podle vynálezu, jsou známy z literatury [viz například R. A. Johnson a E. G. Nidy: J. Org. Chem., **45**, str. 3802 (198)] nebo je lze připravit obdobnými postupy.

Ochranné skupiny R¹ a R² se mohou popřípadě 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 porovnána se stálostí sodné soli prostacyklinu PGI₂. Tato poslední uvedená sloučenina je dosti nestálá s polčasem 3 až 4 minuty při pH 7,4. Volnou kyselinu (prostacyklin-2 PGI₂) dokonce nelze ani připravit vzhledem k její ještě větší nestálosti [R. A. Johnson a spol.: J. Am. Chem. Soc., **100**, str. 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. Počas 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9α-epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-16,17,18,19,20-pentanon-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, vyvolaného 2 μmoly adenosindifosfátu v plasmatu obohaceném krevními destičkami:

[ID₅₀ = 20 ng . ml⁻¹ (lidské plasma)];
ID₅₀ = 350 ng . ml⁻¹ (králíččí plasma).

Další sloučeniny podle vynálezu inhibují shlukování krevních destiček, vyvolané adenosindifosfátem v lidském plasmu obohaceném krevními destičkami, s těmito hodnotami ID₅₀:

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

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

2)

Hypotenzivní účinek vyvolaný u anestezované kočky intravenózní aplikací kaolinu: ED₅₀ = 14 μg . 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 (například při haemolýze, mimotělním oběhu srdce — plíce) a pod.). Sloučenin 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 používáním sloučenin podle vynálezu snižují. Počet a intenzita (vážnost) záchvatů anginy pectoris se snižují u několika typů onemocnění anginy 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 zákrocích).

Výhodou při léčení sloučeninami podle vynálezu je, že mohou být podávány gastro-

intestinální cestou, například orálně, kromě intravenózní, subkutánní a intramuskulární aplikace. Výhodná dávka sloučenin podle vynálezu činí od $1 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1}$ tělesné hmotnosti, do $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1}$ 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 apod.) nebo polotuhé (krémy, masti, balzámy, čípky a podobně).

Sloučenin podle vynálezu je ve farmaceutických prostředcích možno použít jako jediých 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 = $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, A = trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ 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 = $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, A = trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ a B = valenční vazba) v 10 ml methanolu se přidá 5 ml (5 mmolů) vodného 1 M 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 ml 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 dvakrát 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 čistého v záhlaví uvedeného produktu 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):

$$\lambda_{\text{max}} = 295 \text{ nm}, \log \varepsilon = 4,16 \text{ a}$$

$$\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ nm}, \log \varepsilon = 3,93.$$

Příklad 2

Příprava methylesteru 11,15-bis(tetrahydropyranyl)-2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5-oxo-PGF_{1 α} (sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R¹ = methyl, R² = tetrahydropyranyl, R³ = $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, R⁴ = vodík, A = trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ a B = valenční vazba)

K roztoku obsahujícímu 300 mg (2,67 milimolu) kyseliny 2-furankarboxylové (sloučenina obecného vzorce VI, ve kterém R¹ = vodík) ve 25 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přikape 2,2 ml 2 M roztoku n-butyllithia (4,4 mmolu) v hexanu a vzniklá směs se míchá při uvedené teplotě 40 minut. Pak se při téže teplotě přikape roztok obsahující 303 mg (0,68 mmolu) 3-oxo-7 β -(3'-tetrahydropyranyloxy-1'-okten-1'-yl)-8 α -tetrahydropyranyloxy-2-oxabicyclo-[4.3.0]nonanu (sloučenina obecného vzorce V, ve kterém R² = tetrahydropyranyl, R³ = $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, A = trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ a B = valenční vazba) ve 14 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 30 minut při uvedené teplotě, načež se teplota postupně zvýší na 0 °C a reakce se přeruší přidáním 20 ml vody. Po přidání 40 ml etheru se vzniklá organická fáze promyje 20 ml 0,1 M roztoku hydroxidu sodného a pak 20 ml vody. Spojené vodné fáze se okyslí na pH 3 až 4 přidáním 20 ml roztoku hydrogensíranu sodného, promyje dvakrát vždy 40 ml etheru a organická fáze se spojí. Po promytí 10 ml vody a 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného se k organickému roztoku při teplotě 0 °C přidá 10 ml etherového roztoku diazomethanu, směs se míchá 5 minut a pak se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po chromatografickém přečištění na krátké koloně (25 g silikagelu G a jakožto eluční činidlo směs hexanu s ethylacetátem 2 : 1) se získá 69 mg v záhlaví uvedeného produktu v podobě bezbarvého oleje.

R_f = 0,40 (směs hexanu s ethylacetátem 1 : 1);

UV (C₂H₅OH):

$$\lambda_{\text{max}} = 256 \text{ nm}, \log \varepsilon = 4 \text{ 200}.$$

Příklad 3

Příprava methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5-methoxy-PGF_{1 α} (sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R¹ = methyl, R² = vodík, R³ = $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, R⁴ = methyl, A = trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ a B = valenční vazba)

Roztok obsahující 328 mg (0,58 mmolu)

methylesteru 11,15-bis[tetrahydropyranyl]-2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5-oxo-PGF_{1α} (sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R¹ = methyl, R² = tetrahydropyranyl, R³ = —(CH₂)₄CH₃, R⁴ = vodík, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba) a katalytické množství pyridiniumtosylátu v 5 ml methanolu se míchá přes noc, načež se přidá 50 ml ethylacetátu. Směs se postupně promyje 8 ml vody a 8 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým v přítomnosti triethylaminu. Po chromatografickém přečištění na krátké koloně (20 g silikagelu G a jakožto eluční činidlo směs hexanu s acetonem 1:1) se získá 197 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvého oleje.

Podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě je získaná látka směsí dvou isomerů s hodnotami R_f 0,33, resp. 0,27, získanými použitím směsi hexanu s acetonem 1:1 jakožto detekčního činidla.

Příklad 4

Příprava methylesteru 11,15-diacetyl-2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9α-epoxy-9-desoxy-5-methoxy-PGF_{1α} (sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R¹ = methyl, R² = acetyl, R³ = —(CH₂)₄CH₃, R⁴ = methyl, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba)

K roztoku obsahujícímu 183 mg (0,43 milimolu) methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9α-epoxy-9-desoxy-5-methoxy-PGF_{1α} (sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R¹ = methyl, R² = vodík, R³ = —(CH₂)₄CH₃, R⁴ = methyl, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba) v 10 ml dichlormethanu se přidá 1 ml triethylaminu a 0,2 ml (2,12 mmolu) anhydridu octového. Roztok se ponechá přes noc při teplotě místnosti, načež se přidá 5 ml vody a směs se intenzívně míchá 15 minut. Po přidání 50 ml ethylacetátu se vzniklá organická vrstva postupně promyje 10 ml roztoku hydrogensíranu sodného, 10 ml vody, 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 10 mililitrů vody a 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením se získá 193 mg v záhlaví uvedené sloučeniny, kterou je možno dále zpracovat bez přečištění.

R_f = 0,21 (směs hexanu s ethylacetátem 2:1).

Příklad 5

Příprava methylesteru 11,15-diacetyl-2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9α-epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF_{1α} (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ = methyl, R² = acetyl, R³ = —(CH₂)₄CH₃, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba)

K roztoku obsahujícímu 138 mg (0,27 milimolu) methylesteru 11,15-diacetyl-2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9α-epoxy-9-desoxy-5-methoxy-PGF_{1α} (sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R¹ = methyl, R² = acetyl, R³ = —(CH₂)₄CH₃, R⁴ = methyl, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba) v 15 ml benzenu se přidá 5 mg (0,02 mmolu) pyridiniumtosylátu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 30 minut, přičemž se vznikající voda odstraňuje. Pak se ke směsi přidá 1 ml triethylaminu a směs se přečistí chromatograficky na krátké koloně (20 g silikagelu G a jakožto eluční činidlo směs hexanu s ethylacetátem 2:1). Ve výťažku 53 mg se získá v záhlaví uvedená sloučenina v podobě bezbarvého oleje.

R_f = 0,28 (směs hexanu s ethylacetátem 2:1);

UV (C₂H₅OH):

λ_{max} = 237 nm, log ε = 3,97 a

λ_{max} = 302 nm, log ε = 4,16.

Příklad 6

Příprava 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9α-epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF_{1α} (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ = vodík, R² = vodík, R³ = —(CH₂)₄CH₃, 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-5,9α-epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-PGF_{1α} (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ = methyl, R² = acetyl, R³ = —(CH₂)₄CH₃, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba) a 1 ml (1 mmol) vodného 1 M 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 mililitru roztoku hydrogensíranu sodného. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje vždy 25 mililitry etheru, etherové fáze se spojí a dvakrát promyje vždy 5 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením se získá 13 mg v záhlaví uvedeného produktu, který nevyžaduje dalšího přečištění. Fyzikální vlastnosti tohoto produktu jsou shodné s vlastnostmi produktu popsaného v příkladu 1.

Příklad 7

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

Roztok obsahující 94 mg (0,020 mmolu) methylesteru 11,15-diacetyl-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 = acetyl, R³ = —(CH₂)₄CH₃, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba) a 1 ml (1 mmol) methanolového 1 M roztoku methoxidu sodného ve 3 ml methanolu se míchají při teplotě místnosti 3 hodiny. 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 acetonem 2:1) se získají 63 mg v záhlaví uvedeného sloučeniny, která vykazuje tyto údaje:

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

UV (C₂H₅OH):

$\lambda_{\max}$ = 326 nm, log ϵ = 3,93 a

$\lambda_{\max}$ = 301 nm, log ϵ = 4,14.

Teplota tání žlutavě bílých krystalů je v rozmezí 114 až 117 °C.

Příklad 8

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 R¹ = vodík, R² = vodík, R³ = cyklopentyl, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba)

Směs roztoku obsahujícího 250 ml (0,64 milimolu) methylesteru 2',5'-interfuranylen-3,4,5-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 R¹ = methyl, R² = vodík, R³ = cyklopentyl, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba) s 5 ml (5 mmoly) vodného 1 M 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 1 M roztoku hydrogensíranu 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 kyselínou octovou 20:10:1).

Příklad 9

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 R¹ = Ca_{1/2}, R² = vodík, R³ = cyklopentyl, A = trans —CH=CH— a B = valenční vazba)

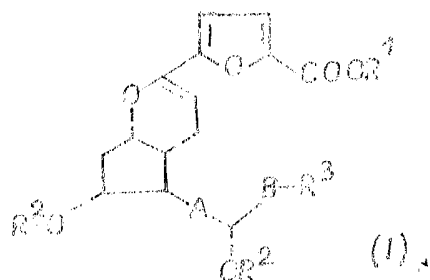
Směs roztoku obsahujícího 176 mg (0,45 milimolu) methylesteru 2',5'-interfuranylen-2,3,4-trinor-5,9 α -epoxy-9-desoxy-5,6-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyklopentyl-PGF_{1 α} s 5 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného v 10 ml methanolu se míchá 90 minut při teplotě místnosti, načež se methanol oddestiluje za sníženého tlaku. Po přidavku 10 ml vody ke zbytku se vzniklý roztok promyje 25 ml etheru, vodná fáze se okyslí na pH 4 přidáním přibližně 5 ml 1 M roztoku hydrogensíranu 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 kyselínou octovou 20:10:1).

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

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

~~X~~ Způsob výroby nových racemických a opticky aktivních derivátů interfuranlylen-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 kationtu,

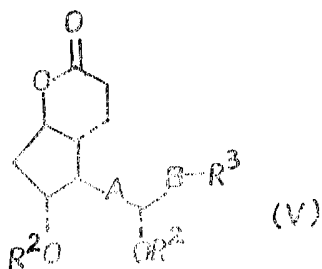
R² znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tetrahydropyranovitou skupinu,

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

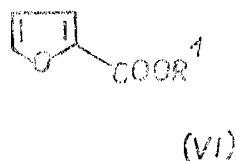
B znamená chemickou vazbu nebo skupinu $-\text{CH}_2-$,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce V



ve kterém

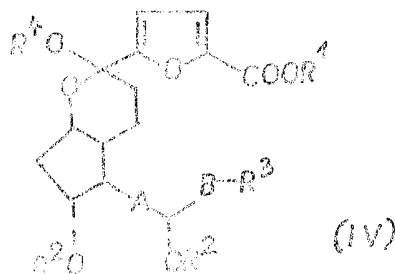
R², R³, A a B mají výše uvedený význam, nechá reagovat v přítomnosti zásady se sloučeninou obecného vzorce VI



ve kterém

R¹ má výše uvedený význam,

a vzniklý ketonový derivát obecného vzorce IV



ve kterém

R¹, R², R³, A a B mají výše uvedený význam a

R⁴ znamená vodík, se zahřívá při teplotě 50 až 200 °C v přítomnosti kyselého katalyzátoru buď přímo, nebo popřípadě po přeměně ve sloučeninu obecného vzorce IV, ve kterém R¹, R², R³ A a B mají výše uvedený význam a R⁴ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, reakcí s příslušným alkoholem, a popřípadě se odstraní ochranné skupiny hydroxylové a/nebo karboxylové skupiny a/nebo se vzniklá sloučenina popřípadě přemění ve svou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako sloučeniny obecného vzorce VI se použije kyseliny 2-furankarboxylové.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako zásady, v jejíž přítomnosti se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI, se použije alkyllithiové sloučeniny, s výhodou lithiumpdiisopropylamidu nebo butyllithia, a jako rozpouštědla se použije rozpouštědla etherového typu, s výhodou tetrahydrofuranu, a/nebo aprotického polárního rozpouštědla, s výhodou triamidu kyseliny hexamethylfosforečné, a/nebo jejich směsí.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako kyselého katalyzátoru, v jehož přítomnosti se zahřívá sloučenina obecného vzorce IV, se použije silné minerální kyseliny nebo silné organické kyseliny, s výhodou kyseliny p-toluensulfonové, a zahřívání se provádí při teplotě 50 až 200 °C, s výhodou při teplotě 70 až 90 °C.