



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236484

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 177/00//
A 61 K 31/557

(22) Přihlášeno 29 06 82
(21) (PV 4906-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 03 07 81
(P 31 26 924.9) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 16 03 87

(72) Autor vynálezu

SKUBALLA WERNER dr., RADÜCHEL BERND dr., SCHWARZ NORBERT dr.,
VORBRÜGGEN HELMUT prof., ELGER WALTER dr., LOGE OLAF dr.,
TOWN MICHAEL-HAROLD dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73) Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů 9-fluorprostaglandinů

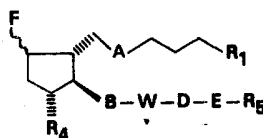
Vynález se týká způsobu výroby derivátů 9-fluorprostaglandinů. Popisuje se zde také použití těchto sloučenin jako léčiv.

Z velmi rozsáhlého stavu techniky, týkajícího se prostaglandinů a jejich derivátů a analog, je známo, že tato skupina látek je vzhledem ke svým biologickým a farmakologickým vlastnostem vhodná k aplikaci na savce a je možné je používat i pro lidi. Jejich použití jako léčiva však přesto často naráží na těžkosti. Většina přirozených prostaglandinů prokazuje pro terapeutické účely příliš krátkou dobu působení, neboť jsou tyto látky vlivem různých enzymatických procesů velmi rychle metabolicky odbourávány. Všechny strukturální změny prováděné u prostaglandinů mají za účel prodloužit dobu účinku, jakož i selektivitu účinnosti.

Z DOS č. 2 628 364 jsou známa prostanová deriváty s atomem fluoru v poloze 9. Tyto sloučeniny obsahují jako jedinou strukturální variantu, ve srovnání s přirozenými postranními řetězci prostaglandinů, alkylovou skupinu v poloze 15.

Nyní bylo zjištěno, že dalšími strukturálními změnami v dolním postranním řetězci a/nebo v poloze 1 9-fluorprostaglandinů se může docílit delší doby působení, vyšší selektivity a lepší účinnosti.

Vynález se tedy týká způsobu výroby derivátů 9-fluorprostanu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R_1 znamená zbytek vzorce $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2$,

přičemž

R_2 značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo

R_1 znamená skupinu vzorce $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_3$,

přičemž

R_3 značí alkanoylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, alkansulfonylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek R_2 ,

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

B značí skupinu trans-CH=CH- ,

W znamená volnou nebo funkčně obměněnou hydroxymethylenovou skupinu, přičemž hydroxyskupina může být v poloze α nebo β ,

D a E znamenají společně přímou vazbu

nebo

D značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována atomem fluoru a

E značí atom kyslíku nebo přímou vazbu nebo skupinu vzorce $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$,

přičemž

R_6 a R_7 jsou různé a značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_4 značí volnou nebo funkčně obměněnou hydroxyskupinu a

R_5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, a

pokud R_2 značí atom vodíku, potom také soli s fyziologicky snášitelnými bázemi.

Atom fluoru se v poloze 9 v obecném vzorci I může vyskytovat jak v poloze α , tak v poloze β .

Jako alkylové skupiny R_2 přicházejí v úvahu jak přímé tak i rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jako je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina nebo terc.butylová skupina.

Jako zbytek kyseliny R_3 přicházejí v úvahu zbytky fyziologicky neškodných kyselin. Výhodné jsou organické karboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku a sulfonové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, které náležejí do alifatické řady. Uvedené kyseliny jsou nasycené. V úvahu přicházejí například následující kyseliny:

kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina máselná a kyselina isomáselná.

Jako sulfonové kyseliny přicházejí například v úvahu kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina isopropansulfonová a kyselina butansulfonová.

Hydroxylové skupiny ve významu substituentů W a R_4 mohou být funkčně obměněné, například etherifikací nebo esterifikací, přičemž také obměněná hydroxylová skupina může být v substituentu W v poloze α nebo β .

Jako etherové a acylové zbytky přicházejí v úvahu zbytky odborníkům známé. Výhodné jsou lehce odštěpitelné etherové zbytky, jako je například tetrahydropyranylová skupina, tetrahydrofuranlylová skupina, α -ethoxyethyllová skupina, trimethylsilylová skupina, dimethylsilylová skupina, terc.butylsilylová skupina a tribenzylsilylová skupina. Jako acylové zbytky přicházejí v úvahu zbytky fyziologicky neškodných kyselin. Výhodné jsou organické karboxylové kyseliny s 1 až 15 atomy uhlíku a sulfonové kyseliny s 1 až 15 atomy uhlíku, které náležejí do alifatické, cykloalifatické, aromatické, aromaticko-alifatické a heterocyklické řady. Uvedené kyseliny jsou nasycené a/nebo vícesytné a/nebo běžným způsobem substituované. Jako příklady substituentů je možno uvést alkylové skupiny, hydroxylové skupiny, alkoxylové skupiny, oxoskupiny, aminoskupiny nebo atomy halogenu. V úvahu přicházejí například tyto kyseliny:

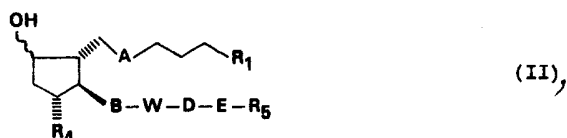
kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina máselná a kyselina isomáselná, kyselina valerová, kyselina isovaleřová, kyselina kapronová, kyselina enanthová, kyselina kaprylová, kyselina pelargonová, kyselina kaprinová, kyselina undecylová, kyselina laurinová, kyselina tridocylová, kyselina myristová, kyselina pentadecylová, kyselina trimethyloctová, kyselina diethyloctová, kyselina terc.butyloctová, kyselina cyklopropyloctová, kyselina cyklopentyloctová, kyselina cyklohexyloctová, kyselina cyklopropankarboxylová, kyselina cyklohexankarboxylová, kyselina fenylloctová, kyselina fenoxycyloctová, kyselina methoxycyloctová, kyselina ethoxycyloctová, kyselina monochloro-octová, kyselina dichloro-octová, kyselina trichloro-octová, kyselina aminooctová, kyselina diethylamino-octová, kyselina piperidino-octová, kyselina morfolino-octová, kyselina mléčná, kyselina jantarová, kyselina adipová, kyselina benzoová, kyselina benzoová substituovaná atomy halogenu, trifluormethyllovými skupinami, hydroxylovými skupinami, alkoxylovými skupinami nebo karboxylovými skupinami, kyselina nikotinová, kyselina isonikotinová, kyselina furan-2-karboxylová nebo kyselina cyklopentylpropionová. Jako obzvláště výhodné se hodnotí acylové zbytky až s 10 atomy uhlíku. Jako sulfonové kyseliny přicházejí například v úvahu kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina isopropansulfonová, kyselina β -chlorethansulfonová, kyselina butansulfonová, kyselina cyklopentansulfonová, kyselina cyklohexansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina p-chlorbenzensulfonová, kyselina N,N-dimethylaminosulfonová, kyselina N,N-diethylaminosulfonová, kyselina N,N-bis-(β -chlorethyl)aminosulfonová, kyselina N,N-diisobutylaminosulfonová, kyselina N,N-dibutylaminosulfonová, kyselina pyrrolidinosulfonová, kyselina piperidinosulfonová, kyselina piperazinosulfonová, kyselina N-methylpiperazinosulfonová a kyselina morfolinosulfonová. Jmenovitě je možno jako zvláště výhodný zbytek uvést acetyllovou skupinu, propionyllovou skupinu, butyrylovou skupinu a benzoylovou skupinu.

Jako alkylové skupiny R_5 přicházejí v úvahu přímé a rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku. Jako příklady je možné uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, pentylovou skupinu a hexylovou skupinu.

Jako alkylenové skupiny D přicházejí v úvahu přímé nebo rozvětvené alkylenové zbytky s 1 až 5 atomy uhlíku, které popřípadě mohou být substituovány atomy fluoru. Například je možné uvést methylenovou skupinu, fluormethylenovou skupinu, difluormethylenovou skupinu, ethylenovou skupinu, 1,2-propylenovou skupinu ethylethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu, tetramethylenovou skupinu, pentamethylenovou skupinu, 1,1-difluormethylenovou skupinu, 1-fluorethylenovou skupinu, 1-methyltetramethylenovou skupinu, 1-methyltrimethylenovou skupinu, 1-methylen-ethylenovou skupinu, 1-methylen-tetramethylenovou skupinu a podobně.

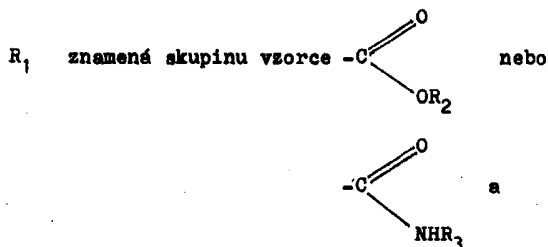
Pro stabilizaci jsou vhodné anorganické a organické báze, které jsou v odborné praxi známy pro tvorbu fyziologicky neshodných solí. Například je možno uvést hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je hydroxid vápenatý, amoniak, aminy, jako ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, N-methylglukamin, morfolin, tris-(hydroxymethyl)methylamin a podobně.

Deriváty 9-fluorprostanu obecného vzorce I se podle vynálezu připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

hydroxyskupina může být v poloze α nebo β a ve kterém



kde

R_2 a R_3 mají výše uvedený význam,

A, B, W, D, E, R_4 a R_5 mají výše uvedený význam, přičemž volné hydroxyskupiny v substituentech R_4 a W jsou chráněné, nechá reagovat přes intermediární ester kyseliny sulfonové s tetraalkylamoniumfluoridem s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině a popřípadě se potom v libovolném pořadí chráněné hydroxyskupiny esterifikují a/nebo se esterifikovaná karboxyskupina ve významu R_1 ve sloučenině obecného vzorce I zmýdelní a/nebo se volná karboxyskupina převede na amid obecného vzorce I a/nebo se volná nebo esterifikovaná karboxyskupina ve významu R_1 ve sloučenině obecného vzorce I redukuje, a/nebo pokud R_2 znamená atom vodíku, karboxyskupina se převede na soli s fyziologicky snášitelnými bázemi.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II na ester sulfonové kyseliny probíhá o sobě známým způsobem s alkylsulfonfylchloridem, arylsulfonfylchloridem, anhydridem alkylsulfonové kyseliny nebo anhydridem arylsulfonové kyseliny v přítomnosti aminu, jako je například pyridin, 4-dimethylaminopyridin nebo triethylamin při teplotách v rozmezí -60 až $+100$ °C, výhodně v rozmezí od -20 do $+50$ °C. Nukleofilní substituce 9-sulfonátu atomem fluoru se provádí pomocí tetraalkylamoniumfluoridu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně tetrabutylamoniumfluoridu v inertním rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dimethylacetamid, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, hexamethylamid kyseliny fosforečné a podobně, při teplotách v rozmezí 0 až 80 °C, výhodně 20 až 45 °C.

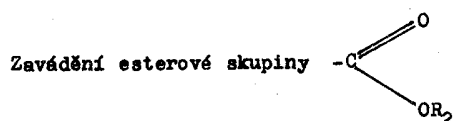
Když se použije při intermediární tvorbě esteru sulfonové kyseliny a následující nukleofilní substituci alkohol obecného vzorce II s β -polohou 9-hydroxylové skupiny, získají se sloučeniny obecného vzorce I a atomem fluoru v poloze 9- α , když se použije alkohol s hydroxyskupinou v poloze 9 v poloze alfa-, potom se získá sloučenina obecného vzorce I s fluorovým atomem v poloze 9-beta-.

Redukce sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 značí skupinu $-\text{CH}_2\text{OH}$ se provádí pomocí redukčních činidel vhodných pro redukci esterů nebo karboxylových kyselin, jako je například lithiualuminiumhydrid, diisobutylaluminiumhydrid a podobně. Jako rozpouštědla mohou například přicházet v úvahu diethylether, tetrahydrofuran, dimethoxyethan, toluen a podobně. Redukce se provádí v teplotním rozmezí od -30 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodně v rozmezí 0 až 30 °C.

Uvolnění funkčně obměněných hydroxylových skupin se provádí o sobě známými způsoby. Výhodně se provádí odštěpení ochranných skupin, jako je například tetrahydropyranylový zbytek, ve vodném roztoku organické kyseliny, jako je například kyselina oxalová, kyselina octová, kyselina propionová a podobně, nebo ve vodném roztoku anorganických kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková. Pro zlepšení rozpustnosti se přidává výhodně s vodou mísitelné inertní organické rozpouštědlo. Vhodná organická rozpouštědla jsou například alkoholy, jako je methylalkohol a ethylalkohol a ethery, jako je dimethoxyethan, dioxan a tetrahydrofuran. Nejvýhodnější je použití tetrahydrofuranu. Odštěpování se výhodně provádí při teplotě v rozmezí 20 až 80 °C.

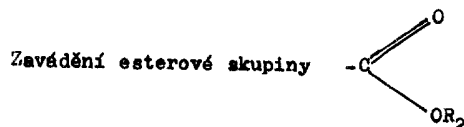
Zmydelnění acylových skupin se provádí působením například uhličitánů alkalických kovů, uhličitánů kovů alkalických zemin, hydroxidů alkalických kovů nebo hydroxidů kovů alkalických zemin v alkoholu nebo ve vodném roztoku alkoholu. Jako alkoholy přicházejí v úvahu alifatické alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, butylalkohol a podobně, výhodně však methylalkohol. Jako uhličitany nebo hydroxidy alkalických kovů je možno jmenovat sloučeniny sodné a draselné. Výhodné jsou sloučeniny draselné.

Jako uhličitany a hydroxidy kovů alkalických zemin jsou například vhodné uhličitany vápenatý, uhličitany barnatý a hydroxid vápenatý. Reakce probíhá při teplotě v rozmezí -10 až $+70$ °C, výhodně při 25 °C.



pro substituent R_1 , ve které R_2 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, se provádí metodami známými v odborné praxi; 1-karboxylsloučeniny se například nechají reagovat o sobě známým způsobem s diazouhlovodíky. Esterifikace pomocí diazouhlovodíků se provádí například tak, že se smísí roztok diazouhlovodíku v inertním rozpouštědle, výhodně v diethyletheru, s 1-karboxylsloučeninou ve stejném nebo jiném inertním rozpouštědle, jako je například methylenchlorid. Po ukončení reakce po 1 až 30 min se rozpouštědlo

odstraní a ester se běžným způsobem vyčistí. Diazoalkany jsou buď známe, nebo je možno je známými metodami vyrobit (např. Org. Reactions Bd. 8, str. 389 - 394 /1954/).



pro substituent R_1 , ve které značí R_2 substituovanou nebo nesubstituovanou arylovou skupinu, se provádí pomocí metod známých v odborné praxi. Například se nechá reagovat 1-karboxyloučenina s odpovídající arylhydroxyloučeninou s dicyklohexylkarbodiimidem za přítomnosti vhodné báze, například pyridinu, DMAP, triethylaminu a podobně, ve vhodném inertním rozpouštědle. Jako rozpouštědlo může přicházet v úvahu například methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, ethylester kyseliny octové nebo tetrahydrofuran, výhodně chloroform. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí -30 až 50 $^{\circ}\text{C}$, výhodně při 10 $^{\circ}\text{C}$.

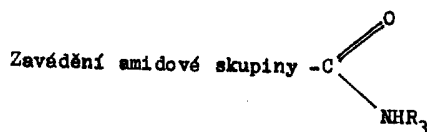
Když má být v primárním produktu přítomná dvojná vazba mezi uhlíkovými atomy redukována, provádí se hydrogenace o sobě známými metodami.

Hydrogenace 5,6-dvojných vazeb se provádí o sobě známým způsobem při nízkých teplotách, výhodně při asi -20 $^{\circ}\text{C}$, ve vodíkové atmosféře a za přítomnosti katalyzátorů na bázi vzácných kovů. Jako katalyzátor je například vhodné 10% paladium na uhlí.

Když se hydrogenuje jak 5,6-dvojná vazba, tak také 13,14-dvojná vazba, pracuje se při vyšších teplotách, výhodně asi při 20 $^{\circ}\text{C}$.

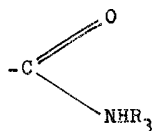
Prostaglandinové deriváty obecného vzorce I, kde R_2 značí vodíkový atom, se mohou vhodným množstvím odpovídající anorganické báze za neutralizace převést na sůl. Například se získá rozpuštěním odpovídající prostaglandinové kyseliny ve vodě, obsahující stechiometrické množství báze, po odpaření vody po přidavku s vodou mísitelného rozpouštědla, například alkoholu nebo acetonu, pevná anorganická sůl.

Pro výrobu aminové soli, která se provádí o sobě známými způsoby, se prostaglandinová kyselina rozpustí ve vhodném rozpouštědle, například ethylalkoholu, acetonu, diethyletheru, acetonitrilu nebo benzenu a k tomuto roztoku se přidá alespoň stechiometrické množství odpovídajícího aminu. Při tom vypadne obvykle sůl v pevné formě, nebo se tato sůl běžným způsobem izoluje po odpaření použitého rozpouštědla.



pro substituent R_1 , se provádí o sobě známými metodami v odborné praxi. Karboxylové kyseliny obecného vzorce I (kde R_2 je vodíkový atom) se nejprve převádějí za přítomnosti terciárního aminu, jako je například triethylamin, pomocí isobutylesteru kyseliny chlorovodíkové na směsný anhydrid. Reakce směsného anhydridu s alkalickou solí odpovídajícího amidu nebo s amoniakem (R_3 je vodíkový atom) se provádí v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, jako je například tetrahydrofuran, dimethoxyethan, dimethylformamid, triamid kyseliny hexamethylfosforečné a podobně, při teplotě v rozmezí -30 až $+60$ $^{\circ}\text{C}$, výhodně 0 až 30 $^{\circ}\text{C}$.

Další možnost pro zavedení amidové skupiny



pro substituent R_1 spočívá v reakci 1-karboxylové kyseliny obecného vzorce I (kde R_2 značí vodíkový atom), ve které jsou volné hydroxylové skupiny popřípadě intermediárně chráněny, se sloučeninou obecného vzorce III

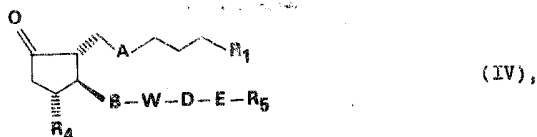


ve kterém má R_3 výše uvedený význam.

Reakce sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 značí vodíkový atom, s isokyanátem obecného vzorce III se provádí popřípadě za přídavku terciárního aminu, jako je například triethylamin nebo pyridin. Reakce může probíhat bez rozpouštědla nebo v inertním rozpouštědle, výhodně v acetonitrilu, tetrahydrofuranu, acetonu, dimethylacetamidu, methylenchloridu, diethyletheru, toluenu a podobně, při teplotách v rozmezí -80 až 100°C , výhodně při 0 až 30°C .

Když výchozí produkt obsahuje hydroxylové skupiny v prostanovém zbytku, potom tyto hydroxylové skupiny také vstupují do reakce. Když se požadují konečné produkty, které obsahují volné hydroxylové zbytky v prostanovém zbytku, vychází se účelně z výchozích produktů, které mají tyto skupiny intermediárně chráněné, výhodně lehce odštěpitelnými etherovými nebo acylovými skupinami.

Sloučeniny obecného vzorce II, sloužící jako výchozí materiál, se mohou například vyrobit tak, že se o sobě známým způsobem redukuje keton obecného vzorce IV



ve kterém značí R_1 zbytek $-\text{C} \begin{array}{l} \parallel \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{OR}_2 \end{array}$

nebo zbytek $-\text{C} \begin{array}{l} \parallel \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{NHR}_3 \end{array}$

a substituenty A, B, D, E a R_5 mají výše uvedené významy, přičemž volné hydroxylové skupiny skupiny v R_4 a W jsou chráněné, pomocí natriumborhydridu, lithium-tris(terc.butoxy)aluminhydridu a podobně a popřípadě se potom rozdělí epimery sloučenin obecného vzorce II s hydroxylovou skupinou v poloze 9 α - a 9 β -.

Ve srovnání s PGE-deriváty se vynořují nové 9-fluorprostaglandiny vyšší stabilitou.

Nové 9-fluorprostaglandinové deriváty obecného vzorce I jsou cenná farmaka, neboť při podobném spektru účinnosti vykazují podstatně zlepšený (vyšší specifita) a především podstatně delší účinek, než odpovídající přírodní prostaglandiny.

Nová analoga prostaglandinů působí silně luteolyticky, to znamená, že k vyvolání luteolysy je zapotřebí podstatně nižších dávek, než je tomu u odpovídajících přírodních prostaglandinů.

Také k vyvolání potratu, obzvláště po orální nebo intravaginální aplikaci, jsou potřebná podstatně nižší množství nových analog prostaglandinů ve srovnání s přírodními prostaglandiny.

Při registraci isotonických kontrakcí dělohy u narkotizovaných krys a u izolovaných krysích děloh se ukázalo, že substance podle vynálezu jsou podstatně účinnější a jejich účinek je delší, než za použití přírodních prostaglandinů.

Nové prostaglandinové deriváty podle vynálezu jsou vhodné po jednorázové enterální nebo parenterální aplikaci k indukování menstruace nebo k přerušení těhotenství. Dále jsou vhodné k synchronizaci sexuálního cyklu u samic savců, jako jsou králíci, hovězí dobytek, koně, prasata a podobně. Dále jsou prostaglandinové deriváty podle vynálezu vhodné jako cerebrální dilátátory pro diagnostické nebo terapeutické účely.

Dobrá tkáňová specifita antifertilně účinných substancí podle vynálezu se ukazuje při zkoušení na jiných orgánech s hladkým svalstvem, jako například na tenkém střevě morčat nebo na izolovaných průdušnicích králíků, kde se pozoruje podstatně nižší stimulace, než u přírodních prostaglandinů. Sloučeniny podle vynálezu působí také bronchospasmolyticky. Kromě toho způsobují oplasknutí nosní sliznice.

Účinné látky podle vynálezu dále potlačují sekreci žaludečních kyselin, vykazují cytoprotektivní působení a způsobují hojení vředů a potlačují tím nežádoucí důsledek nesteroidálních protizánětlivých látek (inhibitory syntesy prostaglandinů). Působí kromě toho na játra a také na slinivku břišní cytoprotektivně.

Některé sloučeniny působí na snížení krevního tlaku, regulují poruchy srdečního rytmu a snižují agregaci krevních destiček a tím potlačují z toho vyplývající možnosti rizika. Nové prostaglandiny je možno také použít v kombinaci například s beta-blokujícími látkami a diuretiky.

Pro medicínské využití se mohou účinné látky podle vynálezu převést na formu vhodnou pro inhalaci, orální aplikaci, parenterální nebo lokální (například vaginální) aplikaci.

Pro inhalaci se účelně vyrábějí aerosolové roztoky.

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

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

Pro vaginální aplikaci jsou běžné a vhodné například čípky.

Vynález se tedy týká také léčiv na bázi sloučenin obecného vzorce I, ve kterých jsou použity běžné nosiče a pomocné látky.

Účinné látky podle vynálezu slouží v kombinaci se známými a běžnými pomocnými látkami používanými ve farmácii, například pro výrobu preparátů pro vyvolání potratu, k regulaci sexuálního cyklu, k početí porodu nebo k aplikaci při hypertonii. Pro tento účel, ale také pro běžné použití mohou preparáty obsahovat 0,01 až 50 mg aktivní sloučeniny.

Následující příklady provedení blíže objasňují předmět vynálezu, bez toho, že by jej nějak omezovaly.

P ř í k l a d 1

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienové

K roztoku 5,7 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-9-hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienové (vyrobeného z odpovídající kyseliny v methylenchloridu reakcí s 0,5 M etherickým roztokem diazometanu při teplotě 0 °C) v 18 ml pyridinu se přidá při teplotě 0 °C 3,8 g chloridu kyseliny p-toluensulfonové a reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě ledové lázně a po dobu 48 hodin při teplotě místnosti. Potom se tato reakční směs smísí s 15 ml vody, míchá se po dobu 3 hodin při teplotě 20 °C, zředí se diethyletherem, protřepe se postupně vodou, 5% kyselinou sírovou, 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nakonec vodou. Zbytek se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Po chromatografii zbytku na silikagelu se získá pomocí směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové 3:2 5,2 g 9-tosylátu ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2 950, 2 875, 1 733, 1 600, 1 590, 1 496, 1 365, 1 240, 974 cm⁻¹.

K roztoku 5,2 g výše uvedeným postupem získaného 9-tosylátu v 75 ml absolutního dimethylsulfoxidu se přidá 13 g tetrabutylemoniumfluoridu (vysušeného několikerým zahuštěním s toluenem) a reakční roztok se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě 22 °C pod ochrannou argonovou atmosférou. Nakonec se reakční směs zředí diethyletherem, 4x vytřepe vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu. Směsí hexanu a ethylesteru kyseliny octové (9:1) jako elučním činidlem se získá nejprve odpovídající Δ^{8,9}-sloučenina, jakož i jako polární komponenta 0,72 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran)-2-yloxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienové ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2 955, 1 733, 1 600, 1 588, 1 495, 970/cm.

K odstranění ochranné skupiny se míchá 0,72 g výše uvedeným způsobem získané 9beta-fluorosloučeniny po dobu 16 hodin při teplotě 22 °C se 20 ml směsí kyseliny octové, vody a tetrahydrofuranu (65:35:10) a tato směs se potom ve vakuu odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu. Za použití diethyletheru jako elučního činidla se získá 370 mg v nadpise uváděné sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3 600, 3 430 (široký), 2 952, 2 930, 2 870, 1 730, 1 600, 1 588, 1 495, 970/cm.

P ř í k l a d 2

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienové

K roztoku 4,8 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-9-hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienové (vyrobenému z odpovídající kyseliny v methylenchloridu reakcí s 0,5 M etherickým roztokem diazometanu při teplotě 0 °C) ve 27 ml pyridinu se při teplotě 20 °C přidá 3,4 g chloridu kyseliny p-toluensulfonové a reakční směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě 20 °C. Potom se tato reakční směs smísí s 12 ml vody, míchá se po dobu 3 hodin při teplotě 20 °C, zředí se diethyletherem a vytřepe se postupně vodou, 5% kyselinou sírovou, 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nakonec znovu vodou. Zbytek se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Získá se takto 6,05 g 9-tosylátu ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 2 950, 2 837, 1 730, 1 599, 1 588, 1 495, 1 360, 972/cm.

K roztoku 6,05 g výše uvedeným způsobem získaného 9-tosylátu ve 180 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá 13,3 g tetrabutylamoniumfluoridu (vysušeného několikanásobným zahuštěním s toluenem) a reakční směs se vaří po dobu 1 hodiny pod zpětným chladičem pod ochrannou argonovou atmosférou. Potom se tato reakční směs zředí diethyletherem, 4x se vytřepe vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Zbytek se předčistí chromatografií na silikagelu. Elucí směsí hexanu a diethyletheru (7:3) se získá 2,2 b methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 956, 1 731, 1 599, 1 588, 1 495, 942/cm.

Pro odstranění ochranné skupiny se míchá 2,2 g výše uvedeným postupem získané 9alfa-fluorosloučeniny po dobu 16 hodin s 90 ml směsí kyseliny octové, vody a tetrahydrofuranu (65:35:10) při teplotě 20 °C a potom se ve vakuu odpaří. Zbytek se předčistí chromatografií na silikagelu. Za pomoci diethyletheru jako elučního činidla se získá 1,45 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 420 (široký), 2 930, 2 860, 1 730, 1 600, 1 589, 1 434, 970/cm.

P ř í k l a d 3

Methylester kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-prostenové

Analogicky jako v příkladě 1 se získá z 2,5 g methylesteru kyseliny (13E)-(9S,11R,15R)-9-hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové 0,39 g methylesteru kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 956, 1 732, 1 600, 1 588, 1 495, 970/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky podle příkladu 1 se získá 0,24 g v nadpise uváděné sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 440 (široký), 2 953, 2 930, 2 870, 1 730, 1 600, 1 588, 1 495, 970/cm.

P ř í k l a d 4

Methylester kyseliny (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové

Analogicky jako v příkladě 2 se získá ze 2,1 g methylesteru kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-9-hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové 0,9 g (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 955, 1 732, 1 599, 1 588, 1 495, 971/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 1 se získá 0,52 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 450 (široký), 2 930, 2 860, 1 731, 1 600, 1 589, 1 494, 970/cm.

P ř í k l a d 5

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 1 se získá ze 2,9 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-9-hydroxy-5,13-prostadienové 0,35 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 960, 2 855, 1 732, 974/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 1 se získá 0,23 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 610, 3 400 (široký), 2 940, 2 860, 1 732, 974/cm.

P ř í k l a d 6

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-3,13-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 2 se získá z 1 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-9-hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-5,13-prostadienové 0,44 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 960, 2 856, 1 731, 974/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 2 se získá 0,28 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 440 (široký), 2 935, 2 860, 1 732, 974/cm.

Výchozí materiál pro výše uvedenou sloučeninu se vyrobí následujícím způsobem:

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-9-hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-5,13-prostadienové

K roztoku 18 g methylesteru kyseliny (5Z,15R)-(11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-9-oxo-5,13-prostadienové ve 400 ml methylalkoholu se při teplotě 0 °C přidá 6,5 g natriumborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 °C. Potom se tato reakční směs zředí diethyletherem, vytřepe se 4x vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se přečistí pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu. Při použití směsi diethyletheru a hexanu (4:1) jako elučního činidla se nejprve získá 6,8 g odpovídající 9alfa-hydroxasloučeniny, jakož i jako polárnější komponenta, 6,05 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 420 (široký), 2 960, 2 855, 1 731, 972/cm.

P ř í k l a d 7

Methylesteru kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-13-prostenové

Analogicky jako v příkladě 1 se získá z 1,5 g methylesteru kyseliny (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-9-hydroxy-13-prostenové 180 mg methylesteru kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,16-dimethyl-9-fluor-13-prostenové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 962, 2 855, 1 731, 972/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 2 se získá 105 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 440 (široký), 2 935, 2 860, 1 731, 972/cm.

P ř í k l a d 8

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 1 se získá ze 3 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-hydroxy-16-methyl-5,13-prostadienové 0,33 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 965, 2 855, 1 732, 970/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 1 se získá 0,2 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 430 (široký), 2 935, 2 860, 1 732, 970/cm.

P ř í k l a d 9

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 2 se získá z 1,3 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-hydroxy-16-methyl-5,13-prostadienové 0,58 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 966, 2 858, 1 732, 971/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 1 se získá 0,45 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 440 (široký), 2 935, 2 860, 1 732, 971/cm.

Výchozí materiál pro výše uvedenou sloučeninu se připraví následujícím způsobem:

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-hydroxy-16-methyl-5,13-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 6 se získá ze 7 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16-methyl-9-oxo-5,13-prostadienové 2,4 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 610, 3 440 (široký), 2 960, 2 856, 1 732, 971/cm.

P ř í k l a d 10

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R,16RS)-11,15-dihydroxy-9,16-difluor-5,13-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 1 se získá ze 4,2 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R,16RS)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-hydroxy-16-fluor-5,13-prostadienové 490 mg methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,16RS,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9,16-difluor-5,13-prostadienové ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 2 960, 1 735, 976/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 1 se získá 285 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 430 (široký), 2 930, 2 857, 1 734, 976/cm.

P ř í k l a d 11

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R,16RS)-11,15-dihydroxy-9,16-difluor-5,13-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 2 se získá z 0,8 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R,16RS)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-hydroxy-16-fluor-5,13-prostadienové (vyrobeného z odpovídajícího 9-ketonu podle příkladu 6) 0,37 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R,16RS)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9,16-difluor-5,13-prostadienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 958, 1 734, 974/cm.

Po odštěpení ochranných skupin podle příkladu 2 se získá 240 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 440 (široký), 2 932, 2 856, 1 732, 974/cm.

P ř í k l a d 12

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prostatrienové

Analogicky jako v příkladě 1 se získá ze 2,8 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-hydroxy-5,13,18-prostatrienové 0,38 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prostatrienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 960, 1 731, 972/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 1 se získá 0,29 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 440 (široký), 2 935, 2 855, 1 731, 972/cm.

P ř í k l a d 13

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prostatrienové

Analogicky jako v příkladě 2 se získá z 0,6 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,-16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-hydroxy-5,13,18-prostatrienové 0,24 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prostatrienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 962, 1 732, 970/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 1 se získá 140 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 420, (široký), 2 935, 2 856, 1 731, 970/cm.

Výchozí materiál pro výše uvedenou sloučeninu se připraví následujícím způsobem:

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-hydroxy-5,13,18-prostatrienové

Analogicky jako v příkladě 6 se získá ze 4,2 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(11R,-16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-oxo-5,13,18-prostatrienové (vyrobené z odpovídající kyseliny reakcí s etherickým roztokem diazomethanu při teplotě 0 °C) 1,7 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 420 (široký), 2 965, 2 855, 1 733, 970/cm.

P ř í k l a d 14

Methylester kyseliny (13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 1 se z 1,3 g methylesteru kyseliny (13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-hydroxy-13,18-prostadienové získá 170 mg methylesteru kyseliny (13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 962, 1 730, 971/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 1 se získá 95 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 610, 3 450 (široký), 2 937, 2 855, 1 730, 971/cm.

P ř í k l a d 15

Methylester kyseliny (13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 2 se získá z 0,9 g methylesteru kyseliny (13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-hydroxy-13,18-prostadienové 0,38 g methylesteru kyseliny (13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 960, 1 731, 970/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 2 se získá 220 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 440 (široký), 2 936, 2 855, 1 731, 970/cm.

Výchozí materiál pro výše uvedenou sloučeninu se připraví následujícím způsobem:

Methylester kyseliny (13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-hydroxy-13,18-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 6 se ze 5,1 g methylesteru kyseliny (13E)-(11R,15alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16,19-dimethyl-9-oxo-13,18-prostadienové (vyrobené z odpovídající kyseliny reakcí s diazomethanovým etherickým roztokem při teplotě 0 °C) získá 2,2 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 440 (široký), 2 963, 2 855, 1 732, 970/cm.

P ř í k l a d 16

Methylester kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16,16,19-trimethyl-5,13,18-prostatrienové

Analogicky jako v příkladě 1 se získá ze 2,9 g methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-hydroxy-16,16,19-trimethyl-5,13,18-prostatrienové 350 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-fluor-16,16,19-trimethyl-5,13,18-prostadienové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 2 960, 2 855, 1 732, 974/cm.

Po odštěpení ochranných skupin analogicky jako v příkladě 1 se získá 190 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 2 600, 3 440 (široký), 2 942, 2 850, 1 732, 973/cm.

P ř í k l a d 17

Kyselina (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienová

350 mg methylesteru vyrobeného podle příkladu 1 se míchá po dobu 5 hodin s 10 ml roztoku hydroxidu draselného v ethylalkoholu a vodě (připraveného rozpuštěním 2 g hydroxidu draselného v 75 ml ethylalkoholu a 25 ml vody). Potom se reakční směs okyselí 10% roztokem kyseliny citronové na pH 4, 3x se extrahuje methylenchloridem organický extrakt se jednou promyje solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří.

Po chromatografii zbytku na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a isopropyl-alkoholu (9:1) jako elučního činidla se získá 300 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

IČ: 3 580, 3 400 (široký), 2 925, 2 863, 1 710, 1 598, 1 588, 1 493, 970/cm.

P ř í k l a d 18

Kyselina (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,42 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 1 2 0,34 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 590, 3 410 (široký), 2 925, 2 865, 1 708, 1 598, 1 588, 1 493, 970/cm.

P ř í k l a d 19

Kyselina (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy 9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenová

Analogicky jako v příkladě 17 se z 0,26 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 3 získá 0,20 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání 98 až 99 °C;

IČ: 3 600, 3 400 (široký), 2 924, 2 864, 1 709, 1 599, 1 588, 1 493, 971/cm.

P ř í k l a d 20

Kyselina (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,32 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 4 0,26 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání 86 až 87 °C.

IČ: 3 590, 3 400 (široký), 2 924, 2 865, 1 708, 1 598, 1 588, 1 493, 970/cm.

P ř í k l a d 21

Kyselina (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,15 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 5 0,11 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 405 (široký), 2 952, 2 860, 1 710, 974/cm.

P ř í k l a d 22

kyselina (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,15 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 6 0,10 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 405 (široký), 2 950, 2 858, 1 710, 975/cm.

P ř í k l a d 23

Kyselina (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-13-prostenová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,2 g methylesteru získaného podle příkladu 7 0,16 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

IČ: 3 600, 3 410 (široký), 2 952, 2 862, 1 708, 974/cm.

P ř í k l a d 24

Kyselina (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,2 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 8 0,16 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 405 (široký), 2 945, 2 848, 1 710, 976/cm.

P ř í k l a d 25

Kyselina (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,2 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 9 0,17 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 405 (široký), 2 950, 2 852, 1 710, 976/cm.

P ř í k l a d 26

Kyselina (5Z,13E)-(9R,11R,15R,16RS)-11,15-dihydroxy-9,16-difluor-5,13-prostadienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,15 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 10 0,12 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 410 (široký), 2 955, 2 860, 1 708, 976/cm.

P ř í k l a d 27

Kyselina (5Z,13E)-(9S,11R,15R,16RS)-11,15-dihydroxy-9,16-difluor-5,13-prostadienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,15 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 11 0,11 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 405 (široký), 2 954, 2 858, 1 708, 974/cm.

P ř í k l a d 28

Kyselina (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prostadienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 0,30 g methylesteru vyrobeného podle příkladu 12 0,26 g v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 410 (široký), 2 938, 2 856, 1 710, 976/cm.

P ř í k l a d 29

Kyselina (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prosta-trienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 90 mg methylesteru vyrobeného podle příkladu 13 75 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 410 (široký), 2 940, 2 856, 1 710, 974/cm.

P ř í k l a d 30

Kyselina (13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá z 80 mg methylesteru vyrobeného podle příkladu 14 50 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 405 (široký), 2 952, 2 840, 1 710, 974/cm.

P ř í k l a d 31

Kyselina (13E)-(9S,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadie-nová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá ze 150 mg methylesteru vyrobeného podle příkladu 15 110 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 405 (široký), 2 940, 2 862, 1 710, 974/cm.

P ř í k l a d 32

Kyselina (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16,16,19-trimethyl-5,13,18-prosta-trienová

Analogicky jako v příkladě 17 se získá ze 100 mg methylesteru vyrobeného podle pří-kladu 17 70 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 400 (široký), 2 958, 2 850, 1 710, 976/cm.

P ř í k l a d 33

(13E)-(9R,11R,15R)-9-fluor-1,11,15-trihydroxy,16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prosten

K roztoku 200 mg methylesteru kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové (vyrobené podle příkladu 3) v 10 ml tetra-hydrofuranu se při teplotě 0 °C za míchání přidá po částech 300 mg lithiualuminium-hydridu a reakční směs se potom dále míchá po dobu 30 minut/ při teplotě 20 °C. Přebytek činidla se potom rozloží při teplotě 0 °C přidávkem ethylesteru kyseliny octové, přidají se 2 ml vody a 60 ml diethyletheru a tato reakční směs se intenzívně míchá po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C. Reakční směs se potom přefiltruje, zbytek se promyje diethyletherem, etherický roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Po chromatografii zbytku na silikagelu za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu (4:1) jako elučního činidla se získá 150 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 420 (široký), 2 942, 2 860, 1 600, 1 588, 1 498, 976/cm.

P ř í k l a d 34

(13E)-(9S,11R,15R)-9-fluor-1,11,15-trihydroxy-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prosten

Analogicky jako v příkladě 33 se získá ze 200 mg methylesteru kyseliny (13E)-9S,-11R,15R) 11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové vyrobeného podle příkladu 4 160 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 420 (široký), 2 948, 2 860, 1 600, 1 588, 1 495, 975/cm.

P ř í k l a d 35

(5Z,13E)-(9R,11R,15R)-16,16-dimethyl-9-fluor-1,11,15-trihydroxy-5,13-prostadien

Analogicky jako v příkladě 33 se získá ze 100 mg methylesteru kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadienové vyrobeného podle příkladu 5 70 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 410 (široký), 2 952, 2 858, 978/cm.

P ř í k l a d 36

(13E)-(9R,11R,16RS)-16,19-dimethyl-9-fluor-1,11,15alfa-trihydroxy-13,18-prostadien

Analogicky jako v příkladě 33 se získá ze 100 mg methylesteru kyseliny (13E)-(9R,11R,-16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadienové vyrobeného podle příkladu 14 72 mg v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 420 (široký), 2 962, 2 840, 974/cm.

P ř í k l a d 37

Methylsulfonamid kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové

K roztoku 200 mg kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové vyrobené podle příkladu 19 v 5 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 90 mg isobutylesteru kyseliny chlormravenčí a 70 mg triethylaminu. Po 30 minutách se k této reakční směsi přidá 300 mg sodné soli methylsulfonamidu, vyrobené z methylsulfonamidu a methylátu sodného, a 2 ml triamidu kyseliny hexamethylfosforečné a reakční směs se míchá po dobu 5 hodin při teplotě 20 °C. Nakonec se zředí citrátovým pufrům (pH 4) a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, extrakt se promyje solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Po chromatografii na silikagelu s methylenchloridem se získá 150 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 405, 2 950, 2 856, 1 718, 1 600, 1 588, 978/cm.

P ř í k l a d 38

Methylsulfonamid kyseliny (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové

Analogicky jako v příkladě 37 se získá ze 100 mg kyseliny (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové vyrobené podle příkladu 20 60 mg v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 410, 2 950, 2 856, 1 720, 1 600, 1 588, 978/cm.

P ř í k l a d 39

Methylsulfonamid kyseliny (13E)-(9R,11R,16RS)-11,15alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadienové

Analogicky jako v příkladě 37 se získá ze 100 mg kyseliny (13E)-(9R,11R,16RS)-11,15-alfa-dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadienové vyrobené podle příkladu 30 60 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 420, 2 958, 2 852, 1 720, 1 480, 976/cm

P ř í k l a d 40

Isopropylsulfonamid kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,-19-20-tetranor-13-prostenové

Analogicky jako v příkladě 37, přičemž se namísto sodné soli methylsulfonamidu použije sodná sůl isopropylsulfonamidu, se získá ze 150 mg kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové vyrobené podle příkladu 19 105 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 410, 2 955, 2 848, 1 717, 1 600, 1 588, 976/cm.

P ř í k l a d 41

Acetylamid kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové

Roztok 600 mg methylesteru kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yl-oxo)-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové vyrobeného podle příkladu 3 v 10 ml methylalkoholu se po dobu 5 hodin míchá se 2,5 ml 2 N hydroxidu sodného pod ochrannou atmosférou argonu. Reakční směs se potom ve vakuu zahustí, zředí se solankou, okyselí se kyselinou citrónovou na pH 4,5 a jednou se extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Organický extrakt se promyje solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Jako zbytek se získá 560 mg kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yl-oxo)-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové. Pro tvorbu acetylamidu se rozpustí kyselina v 15 ml acetonitrilu, smísí se se 135 mg triethylaminu a při teplotě 0 °C se přikape roztok 106 mg acetylisokyanátu v 10 ml acetonitrilu. Po 2 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs zředí citrátovým pufrům (pH 4) a extrahuje se diethyletherem. Etherový extrakt se promyje solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Pro odštěpení ochranných skupin se míchá zbytek s 15 ml směsí ethylesteru kyseliny octové, vody a tetrahydrofuranu (65:35:10) po dobu 4 hodin při teplotě 40 °C a potom se ve vakuu odpaří. Zbytek se potom chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu s přídavkem 0,2 až 1 % isopropylalkoholu. Získá se tímto způsobem 250 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IČ: 3 600, 3 410, 2 952, 2 858, 1 712, 1 600, 1 588, 976/cm.

P ř í k l a d 42

Amid kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové

K roztoku 200 mg kyseliny (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostenové vyrobené podle příkladu 19 ve 5 ml tetrahydrofuranu se přidá 80 mg isobutylesteru kyseliny chlormravenčí a 60 mg triethylaminu a reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C. Potom se při teplotě 0 °C zavádí do reakční směsi po dobu 15 minut plynný amoniak a nakonec se nechá stát po dobu jedné hodiny při teplotě 25 °C. Potom se reakční směs zředí vodou, extrahuje se několikrát methylenchloridem, spojené s methylenchloridové extrakty se promyjí solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Pro vyčištění se zbytek chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu za přídavku 0,2 až 1 % isopropylalkoholu. Získá se takto 145 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě olejovité kapaliny.

IR: 3 600, 3 505, 3 410, 2 955, 2 848, 1 670, 1 605, 1 590, 978/cm.

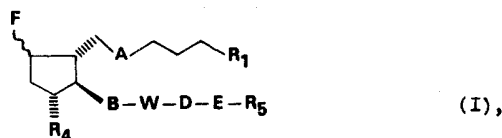
P ř í k l a d 43

Tris-(hydroxymethyl)aminometanová sůl kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienové

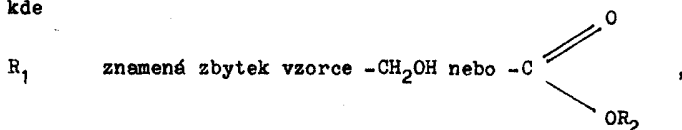
K roztoku 200 mg kyseliny (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-dihydroxy-9-fluor-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadienové vyrobené podle příkladu 17 ve 35 ml acetonitrilu se při teplotě 65 °C přidá roztok 60 mg tris-(hydroxymethyl)aminometanu v 0,2 ml vody. Za míchání se nechá reakční směs ochladit na teplotu 20 °C, dekantuje se rozpouštědlo a zbytek se vysuší ve vakuu. Získá se takto 180 mg v nadpise uvedené sloučeniny ve formě viskózního oleje.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů 9-fluorprostaglandinů obecného vzorce I

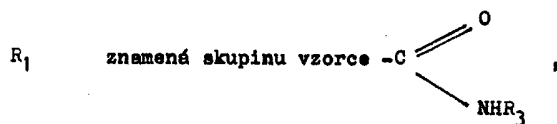


kde



příčemž

R₂ značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
nebo

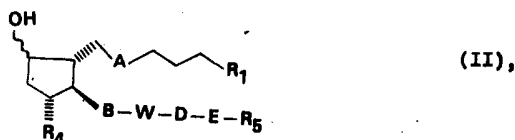


příčemž

- R_3 značí alkynoylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, alkansulfonylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek R_2 ,
 A znamená skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo cis-CH=CH- ,
 B značí skupinu trans-CH=CH- ,
 W znamená volnou nebo funkčně obměněnou hydroxymethylenovou skupinu, přičemž hydroxy-skupina může být v poloze α nebo β ,
 D a E znamenají společně přímou vazbu nebo
 D značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována atomem fluoru a
 E značí atom kyslíku nebo přímou vazbu nebo skupinu vzorce $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$,

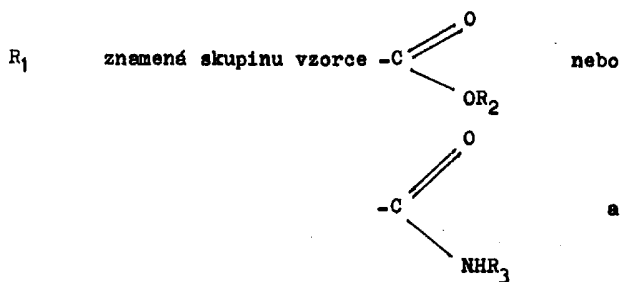
příčemž

- R_6 a R_7 jsou různé a značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R_4 značí volnou nebo funkčně obměněnou hydroxyskupinu a
 R_5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a pokud R_2 značí atom vodíku, potom také soli s fyziologicky snášitelnými bázeňmi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

hydroxyskupina může být v poloze α nebo β a ve kterém



kde

R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, A, B, W, D, E, R_4 a R_5 mají výše uvedený význam,

příčemž volné hydroxyskupiny v substituentech R_4 a W jsou chráněné, nechá reagovat přes intermediární ester kyseliny sulfonové s tetraalkylamoniumfluoridem s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině a popřípadě se potom v libovolném pořadí chráněné hydroxyskupiny esterifikují a/nebo se esterifikovaná karboxyskupina ve významu R_1 ve sloučenině obecného vzorce I zmýdelní a/nebo se volná karboxyskupina převede na amid obecného vzorce I a nebo se volná nebo esterifikovaná karboxyskupina ve významu R_1 ve sloučenině obecného vzorce I redukuje a/nebo, pokud R_2 znamená atom vodíku, karboxyskupina se převede na soli s fyziologicky snášitelnými bázemi.