



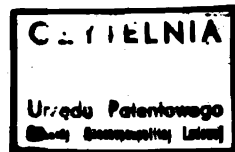
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.10.78 (P. 210520)

Pierwszeństwo: 27.10.77 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.80

Opis patentowy opublikowano: 25.06.1985



Int. Cl.³ C07D 277/14
//A61K 31/425

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowego kwasu 4-{3-[3-[2-(1-hydroksycykloheksylo)etylo]-4-keto-2-tiazolidynylo]propylo}-benzoesowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego analogu prostaglandyn, a mianowicie kwasu 4-{3-[3-[2-(1-hydroksycykloheksylo)etylo]-4-keto-2-tiazolidynylo]propylo}-benzoesowego o wzorze 1, ewentualnie w postaci soli z dopuszczalnym w farmacji kationem, jak kationy metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych i amin, jak amoniak, pierwszo- i drugorzędowe aminy i czwartorzędowe wodorotlenki amoniowe.

Szczególnie korzystnymi kationami metali są kationy metali alkalicznych, np. sodu, potasu, litu itp., metali ziem alkalicznych, np. wapnia, magnezu itp. oraz innych metali np. glinu, żelaza i cynku.

Dopuszczalnymi w farmacji kationami wyprowadzonymi z pierwszo- drugo- lub trzeciorzędowych amin lub z czwartorzędowych wodorotlenków amoniowych są kationy wyprowadzone z metyloaminy, dwumetyloaminy, 1-metylopiperazyny, trójmetyloaminy, etyloaminy, N-metyloheksyloaminy, benzyloaminy, α-fenetyloaminy, etylenodwuaminy, piperydyny, morfoliny, pirolidyny, 1,4-dwumetylopiperazyny, etanoloaminy, dwuetanoloaminy, trójetanoloaminy, tris/hydroksymetylo/aminometanu, N- metyloglukaminy, N-metyloglukozaminy, efedryny, prokainy, wodorotlenku czteroetyloamoniowego, wodorotlenku benzylotrójmetyloamoniowego i podobnych.

Oznaczony gwiazdką atom węgla w pierścieniu tiazolidynonu w związku o wzorze 1 jest asymetryczny jak również atom węgla, z którym są związane podstawniki wodorotlenkowy i fenyłowy. Tak więc związki

2

o wzorze 1 otrzymuje się w postaci mieszanin diastereoizomerów.

W zakres wynalazku wchodzi również sposób otrzymywania oddzielnych stereoizomerów, stanowiących składniki mieszanin izomerów. Oddzielne stereoizomery mają czynność biologiczną podobną do czynności diastereoizomerycznych mieszanin.

Związek o wzorze 1 opisuje się jako kwas interfenyleno-9-tia-11-keto-12-azaprostanowy, podkreślając w ten sposób jego strukturalne pokrewieństwo z kwasem prostanowym (wzór 3), mającym szkielet węglowy naturalnych prostaglandyn.

Prostaglandyny stanowią klasę wysoce funkcjonalnych kwasów tłuszczowych C₂₀. Są one szeroko rozpowszechnione, w małych stężeniach, w tkankach ssaków. Są szybko anabolizowane i katabolizowane i wykazują szerokie spektrum czynności farmakologicznej, w tym wybitną rolę w (a) funkcjonalnym przekrwieniu, (b) odczynie zapalnym, (c) centralnym układzie nerwowym, (d) transporcie wody i elektrolitów oraz (e) regulacji cyklicznego AMP.

Dalsze szczegóły dotyczące prostaglandyn można znaleźć w ostatnich przeglądach ich chemii (J. E. Pike, Fortschr. Chem. Org. Naturst., 28, 313 (1970) i F. Bundy, A. Rep. In. Med. Chem., 7, 157 (1972)), biochemii (J. W. Hinman, A. Rev. Biochem., 41, 161 (1972)), farmakologii (J. R. Weeks, A. Rev. Pharm., 12, 317 (1972)) i znaczenia w fizjologii (E. W. Horton, Physiol. Rev. 49, 122 (1969)) oraz ogólnych zastosowań kli-

nicznych (J. E. Hinman, Postgard Med. J. 46, 562 (1970)).

Nowy związek o wzorze 1, wytwarzany sposobem według wynalazku, nieoczekiwanie wykazuje wybiórczy zakres czynności biologicznej, nie mając szerokiego spektrum czynności charakteryzującego naturalne prostaglandyny i ich analogi. Związek o wzorze 1 jest skutkiem nieczynny w próbie prostaglandynowej na jajniku myszy, w której mierzy się wzrost poziomu w komórkach cyklicznego monofosforanu adenozy, powodowanego zwykle prostaglandynami i związkami pokrewnymi.

Związek o wzorze 1 jest wysoce czynny, przy podawaniu doustnym, w rozszerzaniu naczyń nerek, mając przedłużoną czynność biologiczną z ograniczonymi efektami ubocznymi i dlatego jest użyteczny w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem, zawałem serca, zapaleniem kłębuszków nerkowych, uremią i chroniczną niewydolnością nerek. Związek o wzorze 1, dzięki czynności rozszerzania naczyń nerek, poprawia funkcjonowanie nerek, zarówno stosowany oddzielnie, jak i łącznie z innymi związkami wpływającymi na czynność nerek. Kwas 4-{3-/3-/2-/1-hydroksycykloheksylo/etylo/-4-keto-2-tiazolidynylo/propylo}benzoesowy jest związkiem o wysokiej czynności rozszerzania naczyń nerek.

Związek o wzorze 1 jest również skutecznym, przy podawaniu doustnym, czynnikiem obniżającym ciśnienie i jako taki jest użyteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem. Czynność związku o wzorze 1 obniżania ciśnienia krwi jest nieoczekiwanie wysoka, w porównaniu z czynnością związków strukturalnie pokrewnych.

Związek o wzorze 1 ma dodatkowe właściwości, nadające mu dalszą użyteczność w leczeniu schorzeń nerek. Do właściwości tych należą czynność przeciwastmatyczna (bronchorelaksacyjna), kardiotoniczna i immunoregulacyjna.

Związek o wzorze 1 jest również użyteczny w zapobieganiu odrzutom przeszczepów narządów.

Sposób według wynalazku wytwarzania związku o wzorze 1 polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilowego estru kwasu karboksylowego o 1—6 atomach węgla w grupie alkilowej poddaje się zasadowej hydrolizie. Związek o wzorze 2 jest nowy.

Przykład I. Wytwarzanie kwasu 4-{3-/3-/2-/1-hydroksycykloheksylo/etylo/-4keto-2-tiazolidynylo/propylo}benzoesowego.

Etap A-1. Wytwarzanie 2-/1-hydroksycykloheksylo/acetonytrylu. n-butylolit (1,6 M roztwór w n-heksanie, 125 ml, 0,2 mola dodaje się do roztworu dwuizopropylaminy (20,2 g 0,2 mola) w THF (280 ml), utrzymanego w 0°C, pod azotem. Otrzymaną mieszaninę oziębia się do -78°C (suchy lód-izopropanol), po czym dodaje roztwór acetonitrylu (8,20 g, 0,2 mola) w THF (10 ml). Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 20 min. po czym zadaje cykloheksanonem (19,6 g, 0,2 mola) i HMPA (15 ml). Mieszanie w -78°C kontynuuje się w ciągu 45 minut, po czym doprowadza mieszaninę do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się eterem (100 ml), zadaje wodą (200 ml) i zakwasza 3,5 N kwasem solnym (140 ml). Fazę organiczną oddziela się, przemywa wodą (200 ml) i 5% roztworem wodorowęglanu sodu

(100 ml), suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i przesącza. Odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika daje związek tytułowy w postaci oleju barwy jasnożółtej (23,6 g, 0,17 mola, 85%); widmo PMR (CDCl₃): δ 1,64 (8H, szeroki s), 2,54 (2H, s), 2,64 (1H, s).

Etap A-2: Wytwarzanie 2-(1-/czterowodoro-2H-piren-2-yloksy/ cykloheksylo / acetonytrylu. Wodnian kwasu p-toluenosulfonowego (0,1 g) dodaje się do mieszanej mieszaniny 2-/1-hydroksycykloheksylo / acetonytrylu (5,57 g, 40 mmoli) i dwuwodoropirany (3,78 g, 45 mmoli). Z chwilą zapoczątkowania reakcji (wykazanego wzrostem temperatury mieszaniny reakcyjnej) naczynie reakcyjne szybko oziębia się w zimnej wodzie i w ciągu 1,5 godziny kontynuuje mieszanie. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się eterem, przemywa 5% roztworem wodorowęglanu sodu i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika daje związek tytułowy w postaci żółtej barwy oleju (8,70 g, 39 mmoli, 98%); widmo PMR (CDCl₃): δ 2,63 (2H, s), 3,3~4,3 (2H, m), 4,87 (1H, m).

Etap A-3: Wytwarzanie 1-amino-2-/1-/czterowodoro-2H-piran-2-yloksy/-cykloheksylo/etanu. Eterowy (20 ml) roztwór 2-/1-/czterowodoro-2H-piran-2-yloksy/-cykloheksylo/acetonytrylu (8,70 g, 39 mmoli) wkrapla się do mieszanej zawiesiny wodoru glinu (1,292 g, 34 mmole) w eterze (100 ml). Otrzymaną mieszaninę utrzymuje się w ciągu 16 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia poniżej 5°C i kolejno zadaje wodą (1,3 ml), 15% roztworem wodorotlenku sodu (1,3 ml) i ponownie wodą (3,9 ml). Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym wytrącony osad odsącza, a przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha, otrzymując związek tytułowy w postaci jasnożółtej barwy, lepkiego oleju (8,7 g) 38,2 mmole, 98%); widmo PMR (CDCl₃): δ 2,35 (2H, s, wymienny z D₂O), 2,6~3,0 (1H, m), 3,2~4,2 (3H, m), 4,74 (1H, m).

Etap B. Wytwarzanie 4-{3-/3-/2-/1-hydroksycykloheksylo/etylo/- 4 -keto- 2 -tiazolidynylo/propylo}benzoesanu etylu. 4-/4-ketobutylo/benzoesan etylu (4,15 g, 18,8 mmoli) wkrapla się do mieszanego roztworu 1-amino-2-/1 -/czterowodoro- 2H -piryn-2-yloksy/cykloheksylo/etanu w czterochloru węgla (1 ml) utrzymanego w 25°C. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut, po czym zadaje bezwodnym siarczanem sodu (4 g). Mieszanie kontynuuje się w ciągu 2 godzin. Stałe składniki mieszaniny odsącza się i przemywa małą objętością benzenu. Połączony przesącz i popłuczyny rozcieńcza się benzenem (70 ml), zadaje HSCH₂CO₂H (1,84 g, 20 mmoli), w jednej porcji i w ciągu 16 godzin utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w aparacie Dean-Starka. Mieszaninę reakcyjną doprowadza się do temperatury pokojowej, przemywa kolejno rozcieńczonym kwasem solnym i 5% roztworem wodorowęglanu sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i przesącza. Odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem daje oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w metanolu (50 ml) ze stężonym kwasem solnym (0,2 ml). Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Eterowy ekstrakt przemywa się rozcieńczonym roztworem

5

wodorowęglanu sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesącza i odparowuje, otrzymując w pozostałości olej. Powyższy olej nanosi się w chloroformie na kolumnę z żelalem krzemionkowym (120 g). Elucja mieszaniną chloroform-metanol (100 : 1 objętościowo, 630 ml) daje materiał zanieczyszczony. Dalsza elucja tą samą mieszaniną (300 ml) daje związek tytułowy (2,5 g, 5,96 mmoli, 32%), w postaci oleju barwy jasno-żółtej; widmo PMR (CDCl_3): δ 1,38 (3H, t), 3,50 (2H, s), 4,40 (2H, q), 4,72 (1H, m), 7,23 (2H, d), 8,00 (2H, d).

Etap C. Wytwarzanie kwasu 4-{3-[3-/2-/1-hydroksycykloheksylo/etylo/- 4 keto- 2 -tiazolidynylo/propylo]-benzoesowego. Roztwór wodorotlenku sodu (5N, 2,5 ml, 12,5 mmoli) dodaje się do mieszaniny mieszaniny 4-{3/[3-/2-/1-hydroksycykloheksylo/etylo/- 4 -keto- 2 -tiazolidynylo/propylo]benzoesanu etylu (2,48 g, 5,91 mmoli), metanolu (25 ml) i wody (5 ml). Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie rozcieńcza się ją wodą, zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Eterowy ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad bez-

6

wodnym siarczanem magnezu i przesącza. Po oziębieniu przesącza wytrąca się związek tytułowy w postaci białej barwy ciała stałego, które odsącza się (7,06 g, 2,57 mmoli, 42%). Temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny chloroform-eter: 147—148°C; widmo w podczerwieni (KBr): 3320, 1700, 1650 cm^{-1} , widmo PMR (CDCl_3): δ 3,54 (2H, s), 4,70 (1H, m), 7,22 (2H, d), 8,00 (2H, d).

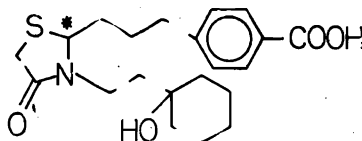
Analiza elementarna: wartości obliczone dla $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5$:

obliczono: C 64,42%, H 7,47%, N 3,58%

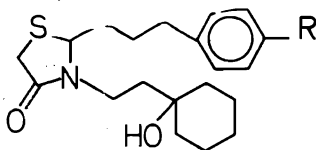
znaleziono: C 63,97%, H 7,25%, N 3,40%.

Zastrzeżenie patentowe

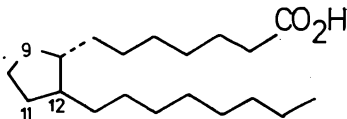
Sposób wytwarzania nowego kwasu 4-{3-[3-/2-/1-hydroksycykloheksylo/-etylo] -4 keto-2-tiazolidynylo[propylo]-benzoesowego o wzorze 1 ewentualnie w postaci soli, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilowego estru kwasu karboksylowego o 1—6 atomach węgla w grupie alkilowej poddaje się zasadowej hydrolizie.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3