



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208996

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 05 09 79
(21) (PV 6011-79)

(40) Zveřejněno 30 01 81

(45) Vydáno 01 02 84

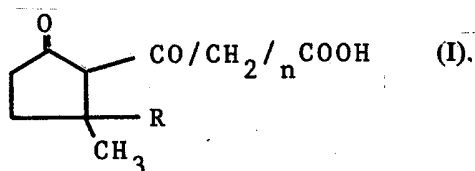
(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00
A 61 K 31/557

(75)
Autor vynálezu

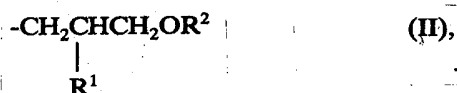
KEJHA JIŘÍ RNDr. CSc.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc. a
NĚMEČEK OLDŘICH dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Deriváty dioxoprostanové kyseliny

Vynález se týká derivátů dioxoprostanové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém R značí alkyl nebo alkenyl se 4 až 8 atomy uhlíku, styryl, benzyl nebo seskupení obecného vzorce II



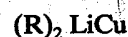
ve kterém R¹ značí atom vodíku nebo methoxyskupinu, R² značí atom vodíku, benzyl, alkyl s 2 až 4 atomy uhlíku a n je celé číslo od 1 do 5.

Látky obecného vzorce I obsahují ve své molekule jedno nebo více obdobných center jako u přírodních prostaglandinů, například ketoskupinu v cyklopentanovém kruhu, karboxylovou skupinu v jednom z postranních řetězců, hydroxyskupinu

nebo dvojnou vazbu rovněž v postranním řetězci. Vedle toho je v poloze 3 cyklopentanového kruhu přítomna navíc methylová skupina, která, jak je známo z literatury (P. A. Grieco se sp., Tetrahedron Lett. 1975, 2541), příznivě ovlivňuje stabilitu sloučenin prostaglandinového typu vůči enzymatickému štěpení v organismu.

Ze široké palety biologické účinnosti, která se vyskytuje jak u přírodních prostaglandinů, tak i u četných syntetických analog (C. Szántay, L. Novák, Synthesis of Prostaglandins, Budapest 1978), je u derivátů dioxoprostanové kyseliny obecného vzorce I významná například inhibice agregace krevních destiček, analgetický účinek, tlumení ulcerogenního působení některých nesteroidních protizánětlivých účinných látek, a to ve velmi nízkých dávkách, takže nějaké rušivé vedlejší účinky se neprojevují. Tak například kyselina 5-[2-oxo-3-methyl-3-(4-chlorbenzyloxy-2-methoxypropyl)cyklopentanoyl]valerová (příklad 4) v dávce 50 mg/kg měla u myši 100 % analgetickou účinnost (stanoveno metodou krácení ocasu).

Deriváty dioxoprostanové kyseliny obecného vzorce I lze výhodně připravovat například tak, že se nechá reagovat lithiumpdialkylkuprát obecného vzorce III



(III),

ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, s 3-methylcyklopent-2-enonem, v prostředí diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotách v rozmezí -110°C až -50°C , s výhodou při -78°C . Vzniklý enolát se pak nechá reagovat ve stejné reakční nádobě s esterem ω -chlorformylalifatické kyseliny obecného vzorce IV



ve kterém R^3 značí alkyl nebo alkenyl s 1 až 5 atomy uhlíku a n totéž co ve vzorci I, při teplotách pod 0°C , s výhodou při -60°C . Surový reakční produkt se pak hydrolyzuje některým z obecně známých postupů, například působením 10%-ho roztoku hydroxidu alkalického kovu, na kyselinu, která přejde ve formě soli do vodného roztoku, z něhož se uvolní okyselením minerální kyselinou. Izolovaný surový produkt se obvykle čistí sloupcovou chromatografií.

Lithiumdialkylkupráty (homokupráty) obecného vzorce III se připravují známým způsobem působením komplexu jodidu měďného a tributylfosfinu v etherovém roztoku na alkyllithium (alkyl = R stejného významu jako ve vzorci III) při nízkých teplotách. S výhodou lze též místo komplexu jodidu měďného s tributylfosfinem používat, jak bylo zjištěno, komplexu tvořeného hexamethyltriamidem kyseliny fosforečné, jodidem měďným a chloridem, bromidem nebo jodidem lithným ($\text{C}_6\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OP} \cdot \text{Cu} \cdot \text{J} \cdot \text{Li Hal}$). V tomto případě se z reakční směsi snáze odstraňují zbytky pomocné organofosforečné sloučeniny a není nebezpečí znečištění konečného produktu toxickými deriváty fosforu.

Bližší podrobnosti přípravy jsou patrné z následujících příkladů provedení.

Příklad 1

3-(5-oxo-3-methyl-5-n-hexylcyklopentanoyl)-propionová kyselina

K suspenzi 1,46 g (208 mmol) lithia v 10 ml etheru se v atmosféře dusíku při -10°C přikapává roztok 21,5 g (130 mmol) n-hexylbromidu ve 40 ml etheru za míchání. Po 90 minutách se všechno lithium rozpustí a roztok se ochladí na -60°C . Během 15 minut se přikape komplex (50 mmol) připravený z 10,1 g tributylfosfinu a 9,5 g jodidu měďného ve 30 ml etheru a dále se míchá ještě 45 minut při -50°C až -60°C . Ochladí se na -78°C a za 35 minut se přikape roztok 4,85 g 3-methylcyklopent-2-enonu ve 25 ml etheru při -75°C až -70°C . Míchá se 30 minut, přičemž se teplota nechá vystoupit na -40°C a potom za dalších 30 minut na -10°C . Reakční směs se znovu ochladí na -60°C a během 15 minut se přikape roztok 7,5 g (50 mmol) 3-chlorformylpropionanu methylnatého v 15 ml etheru. Při této teplotě se míchá ještě 15 minut a za stejnou dobu se reakční směs nechá oteplít na 0°C . Při této teplotě se přidá 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a míchá se 1 hodinu při teplotě

místnosti. Vodná vrstva se oddělí a etherová vrstva se po vysušení odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje na 300 g silikagelu. Nejprve se petroletherem vymyje 10,4 g tributylfosfinoxidu. Potom se na sloupec přilévá chloroform a postupně se vymyje 10,9 g olejovité kapaliny. Ta se míchá 30 minut s 10% vodným roztokem hydroxidu sodného při teplotě místnosti. Nerozpuštěný podíl se vytřepe do etheru. Vodná vrstva se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1 : 1) a vyloučená látka se vytřepe do etheru. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 6,3 g světležlutého oleje (výtěžek 44,6 % teorie).

I.č. spektrum: 2600, 2680, 1750, 1420, 1715 cm^{-1} ,
NRM spektrum: 10 b, 1, 29 bs, 0,88dft, 2, 65 s.

Stejným způsobem byly připraveny tyto látky:

kyselina 3-(5-oxo-3-methyl-3-n-oktylcyklopentanoyl)propionová, $R_f = 0,21$ (ethylacetát-n-hexan 3 : 2),

kyselina 5-(5-oxo-3-methyl-3-n-hexylcyklopentanoyl)valerová,

$R_f = 0,26$ (ethylacetát-n-hexan 3 : 2),

kyselina 5-(5-oxo-3-methyl-3-n-oktylcyklopentanoyl)valerová,

$R_f = 0,18$ (ethylacetát-n-hexan 3 : 2).

Jsou to oleje, které nelze destilovat a které ani dlouhým stáním při nízké teplotě nekrystalizují. Lze je charakterizovat pouze spektrálně; jednotnost produktů se kontroluje chromatografií na tenké vrstvě. Pro farmakologické testy a při aplikaci se používají ve formě soli s alkalickými kovy, které jsou rozpustné ve vodě.

Příklad 2

Kyselina 5-(5-oxo-3-methyl-3-styrylcyklopentanoyl)valerová

K roztoku 50 mmol fenylvinylolithia v 50 ml etheru se při -75°C přikape roztok připravený rozpuštěním 8,2 g fenylacetylidu měďného a 18 g hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné v 50 ml etheru během 20 minut v atmosféře dusíku. Reakční směs se udržuje při uvedené teplotě 30 minut. Potom se přikape 4,85 g 3-methylcyklopent-2-enonu ve 20 ml etheru při -78°C , míchá se 30 minut při této teplotě a během dalších 30 minut se reakční směs nechá oteplít na -10°C . Po 30 minutách míchání se opět ochladí na -60°C a přikape se roztok 9,5 g ethylesteru kyseliny 5-chlorformylvalerové. Po ohřátí na teplotu místnosti se reakční směs rozloží přidávkem 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, etherová vrstva se oddělí, vytřepe 100 ml 10% kyseliny sírové a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 20 ml ethanolu a přilije se k 50 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 2 hodiny při 40 až 50°C . Po filtraci se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vyloučený olej se vytřepe do etheru. Etherický extrakt se oddělí, odpaří a odpa-

rek se míchá s 50 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Nerozpuštěný podíl se vytřepe do etheru. Vodný podíl se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vyloučený produkt se vytřepe do etheru. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 6,56 g žlutého oleje (40% teorie).

I.č. spektrum: 2600, 2680, 1740, 1430, 1715.

Příklad 3

Kyselina 6-[5-oxo-3-methyl-3-(2-benzyloxyvinyl-1)cyclopentanoyl]valerová

Příprava komplexu: směs 2,1 g bezvodého chloridu lithného, 9,5 g jodidu měďného, a 18 g hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné v 50 ml tetrahydrofuranu se míchá v atmosféře dusíku při teplotě místnosti až se pevné látky rozpustí (asi 30 minut). Vznikne světležlutý roztok.

K roztoku 27,4 g benzyloxymethylvinyljodidu v 50 ml tetrahydrofuranu se přikape při -75°C ke 200 mmol butyllithia v 50 ml etheru a míchá se 2 hodiny při této teplotě. Tato směs se potom během 30 minut přikape při -78 až -75°C ke směsi předem připraveného komplexu. Míchá se ještě 30 minut při uvedené teplotě, potom se v průběhu 30 minut přidá roztok 4,85 g 3-methylcyclopent-2-enonu ve 20 ml etheru. Míchá se 20 minut při -75 až -70°C a během 40 minut se nechá oteplít na -10°C . Při této teplotě se míchá 30 minut a potom se opět ochladí na -60°C . Přikape se roztok 10,6 g ethylesteru kyseliny 6-chlorformylhexanové ve 20 ml etheru. Reakční směs se nechá během 30 minut ohřát na teplotu místnosti, rozloží se 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a etherová vrstva se oddělí. Vytřepe se 50 ml 15% kyseliny sírové a ether se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 20 ml ethanolu a po přidání 50 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného se míchá 2 hodiny při 60°C . Po ochlazení se směs vytřepe dvakrát etherem a vodná vrstva se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučený olej se vytřepe do etheru, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 11,7 g, tj. 61 % teorie, produktu v podobě tmavěžlutého oleje.

I. č. spektrum: 2600, 2680, 1720, 1715 cm^{-1} .

Stejným způsobem byly připraveny tyto látky:

kyselina 5-[5-oxo-3-methyl-3-(2-methoxyheptyl)cyclopentanoyl]valerová, $R_f = 0,31$ (ethylacetát-n-hexan 3 : 2),

kyselina 5-[5-oxo-3-methyl-3-(3-benzyloxy-2-methoxypropyl)cyclopentanoyl]valerová,

$R_f = 0,42$ (ethylacetát-n-hexan 3 : 2),

kyselina 5-[5-oxo-3-methyl-3-benzylcyclopentanoyl]valerová,

$R_f = 0,25$ (ethylacetát-n-hexan 3 : 2).

Příklad 4

Kyselina 5-[2-oxo-3-methyl-3-(4-chlorbenzyl-

oxy-2-methoxypropyl)cyclopentanoyl]valerová

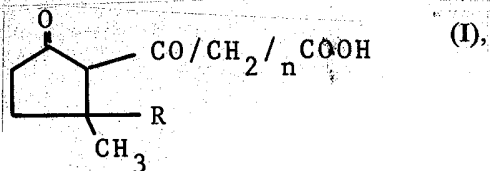
Příprava 3-(4-chlorbenzyloxy)-2-methoxypropyljodidu:

K roztoku 0,1 mmol p-chlorbenzylallyletheru ve 200 ml methanolu se přidá 32 g octanu tuhnatého a směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Methanol se odpaří ve vakuu při 40°C a odparek se míchá 30 minut s roztokem 10 g chloridu sodného ve 100 ml vody. Vzniklý merkurichlorid se vytřepe do chloroformu, chloroformový roztok se krátce vysuší kyslíčnickem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 200 ml methanolu a po uvedení do varu se přikapává roztok 25 g jodu tak rychle, aby se jod stačil odbarvovat. Po ukončení reakce se reakční směs rozdělí mezi chloroform a roztok jodidu draselného. Organická vrstva se po oddělení vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Produkt se přímo použije k další reakci.

K roztoku 100 mmol výše uvedeného jodidu ve 40 ml etheru se při -78°C za míchání a v atmosféře dusíku přikape 200 mmol n-butyllithia během 30 minut. Míchá se ještě 15 minut a za stejné teploty se přikape roztok 50 mmol 3-methylcyclopent-2-onu ve 20 ml etheru. Teplota se nechá vystoupit během 30 minut na 0°C . Znovu se ochladí na -30°C a přikape se 9,7 g 5-chlorformylvaleranu ethylnatého ve 25 ml etheru. Potom se míchá 30 minut při teplotě místnosti a reakční směs se nalije do 200 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a 80 ml amoniaku. Míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti, organická vrstva se oddělí a odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v 50 ml ethanolu a po přidání roztoku 10 g hydroxidu sodného ve 20 ml vody se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Zředí se 100 ml vody a vytřepe se etherem. Etherový roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Získá se 2,6 g světležlutého oleje, který poskytuje na tenké vrstvě skvrnu o $R_f = 0,38$ (chloroform-ethylacetát – kyselina octová; 30 : 20 : 1).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Deriváty dioxoprostanové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém R značí alkyl nebo alkenyl se 4 až 8 atomy uhlíku, styryl, benzyl nebo seskupení obecného vzorce II



ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo methoxyskupinu, R^2 značí atom vodíku, benzyl, alkyl s 2 až 4 atomy uhlíku a n je celé číslo od 1 do 5.