



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257796

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 177/00

(22) Přihlášeno 20 12 84

(21) (PV 6007-86.U)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 12 83
(564386) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 09 87

(45) Vydáno 15 12 88

(72)

Autor vynálezu

COOPER GARY FRANCIS, MENLO PARK, WREN DOUGLAS LESLIE,
PALO ALTO, VAN HORN ALBERT REYNOLDS, BOULDER, LI TSUNG-TEE,
LOS ALTOS, BEARD COLIN CHARLES, PALO ALTO (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

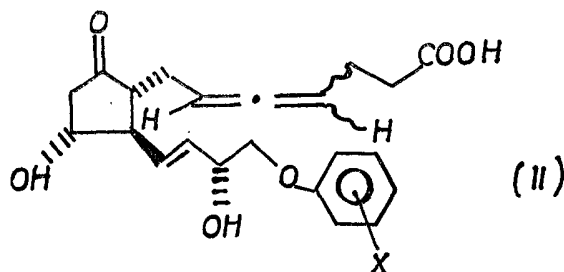
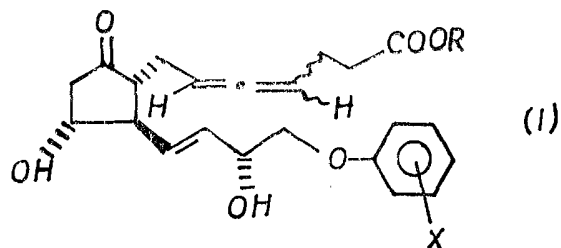
SYNTEX (U.S.A.) INC., PALO ALTO (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů kyseliny 16-fenoxyprostatrienové

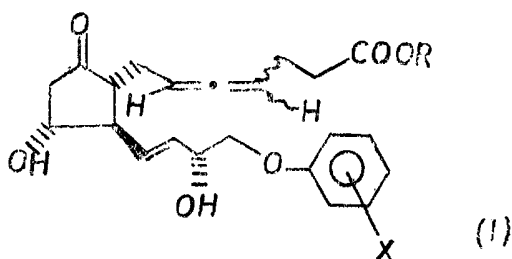
1

Řešením je způsob přípravy derivátů kyseliny 16-fenoxyprostatrienové obecného vzorce I, kde R znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, X znamená vodík, halogen, trifluormethyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyl s 1 až 6 atomy uhlíku a vlnité čáry znamenají alfa nebo beta konfiguraci s tou podmínkou, že když jedna vlnitá čára je alfa, je druhá beta, esterifikací kyseliny II diazoalkanem s 1 až 6 atomy uhlíku. Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné k léčení savců při indikaci prostaglandinů. Zejména jsou vhodné jako inhibitory gastrické sekrece.

2



Vynález se týká způsobu výroby stereo-isomerů nebo jejich směsí derivátů 16-fenoxy a 16-/o, m nebo p/-substituovaných fenoxyprostaglandinů obecného vzorce I



kde

R znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, X znamená vodík, halogen, trifluormethyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku a vlnitá čára znamená α nebo β konfiguraci s tím, že když jedna z nich je α , je druhá β .

Sloučeniny obecného vzorce I jsou uvedeny v US patentu č. 4 178 457.

Tyto sloučeniny jsou vhodné k léčení savců při indikaci prostaglandinů. Zejména jsou vhodné jako inhibitory gastrické sekrece.

Vzorce obsahující allenovou skupinu jsou zde znázorněny jako vzorce mající substituenty na jednom konci allenové skupiny v úhlu 90° vzhledem k ostatním. Přerušovaná čára znamená, že substituent je pod rovinou allenové skupiny a označuje se jako

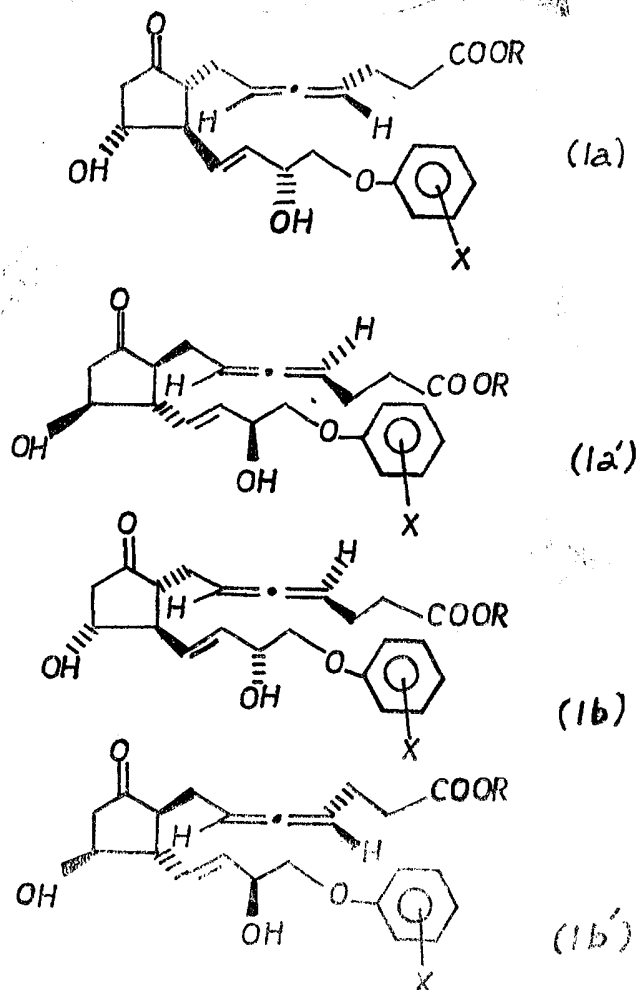
α -konfigurace. Trojúhelníkovitá vazba znamená, že substituenty jsou nad rovinou allenové skupiny a označují se jako β -konfigurace. V případě tří skupin substituovaných na allenu uvedeného vzorce I, se stává allenová skupina asymetrickou.

Přerušované vazby ve výše uvedeném vzorci a dalších vzorcích na uhlících 8, 9, 11 a 15 znamenají, že navázané substituenty jsou v α -konfiguraci, tj. pod rovinou cyklopentanového kruhu nebo nižšího postranního řetězce. Trojúhelníkovitá vazba na C12 znamená β -konfiguraci, tj. substituenty jsou nad rovinou cyklopentanového kruhu.

Dvojná vazba na C13 v těchto vzorcích má trans-konfiguraci, stejnou jako mají přírodní PGE a PGF skupiny prostaglandinů.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají asymetrická centra, a proto mohou být vyrobeny jako racemické nebo neracemické směsi nebo jako jednotlivé (+) nebo (–)-enantiomery. Jednotlivé enantiomery lze získat štěpením racemické nebo neracemické směsi meziproductů v určitém vhodném stupni syntézy. Do rozsahu předloženého vynálezu spadají i tyto racemické a neracemické směsi jednotlivých (+) nebo (–)-enantiomerů.

Vzorec I zahrnuje každou jednotlivou strukturu uvedenou dále (Ia, Ia', Ib a Ib'), všechny permutace těchto dvou nebo tří sloučenin v jakýchkoliv poměrech a směsi všech čtyř sloučenin v jakýchkoliv poměrech.



Pro jednoduchost bude znázorněn v popisu pouze jeden enantiomer, tj. enantiomer mající přirozenou prostanglandinovou konfiguraci. Je však třeba uvést, že v postupu jsou také zahrnuty racemické a neracemické směsi a jednotlivé nepřirozené enantiomery a lze je získat za použití odpovídajících výchozích racemických nebo neracemických směsí anebo nepřirozených enantiomerů.

Přirozené konfigurace jsou znázorněny vzorci 1a a 1b, nepřirozené vzorci 1a' a 1b'.

Výraz „směs“, pokud je vztažen ke vzorci I, je definován v tomto popise jako jakákoliv kombinace všech čtyř komponent (vzorce 1a, 1a', 1b a 1b'), které jsou uvedeny výše, v jakýchkoliv poměrech a všech permutacích každých dvou, tří nebo čtyř komponent.

Použití symbolu R před substituentem znamená absolutní stereochemickou konfiguraci tohoto substituentu podle Cahn-Ingold-Prelogových pravidel [viz Cahn a kol., Agnew. Chem. Inter. Edit., Vol. 5, str. 385 (1966), errata str. 511; Cahn a spol., Angew. Chem., Vol. 78, str. 413 (1966); Cahn a Ingold, J. Chem. Soc. (Londýn), 1951, str. 612; Cahn a spol., Experientia, Vol. 12, str. 81 (1956); Cahn, J. Chem. Educ., Vol. 41,

str. 116 (1964)]. Vzhledem ke vzájemným vztahům označeného substituentu k ostatním substituentům v molekule sloučeniny, majícími prefixy α nebo β , označení absolutní konfigurace jednoho substituentu stanovuje absolutní konfiguraci všech substituentů ve sloučenině a tím absolutní konfiguraci sloučeniny jako celku.

„Isomery“ jsou různé sloučeniny, mající stejný molekulový vzorec.

„Stereoisomery“ jsou isomery, které se liší pouze prostorovým uspořádáním atomů.

„Enantiomery“ tvoří pár stereoisomerů, které jsou neztotožnitelnými zrcadlovými obrazy.

„Diastereoisomery“ jsou stereoisomery, které nejsou vzájemnými zrcadlovými obrazy.

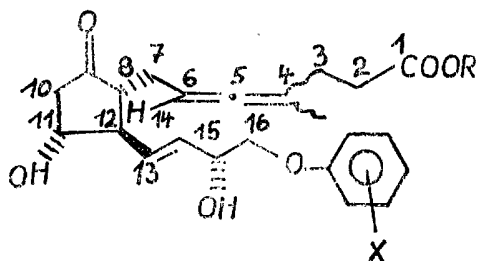
„Epimery“ jsou diastereoisomery, které se liší konfigurací pouze na jednom asymetrickém centru.

„Racemická směs“ znamená směs obsahující stejné podíly jednotlivých enantiomerů. „Neracemická směs“ je směs obsahující nesteréjné díly jednotlivých enantiomerů.

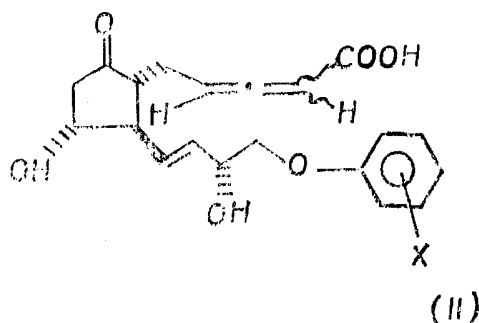
Alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku znamená methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.butyl, isobutyl, sek.butyl,

pentyl, hexyl a podobně. Halogen znamená fluor, chlor, brom a jod.

Dále je uvedeno číslování těchto sloučenin, které se používá pro přirozeně se vyskytující PGE a PGF sloučeniny:



Postupem podle vynálezu se sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I připraví tak, že se esterifikuje diazoalkanem s 1 až 6 atomy uhlíku kyselina obecného vzorce II



nebo její analog mající nepřirozenou prostaglandinovou strukturu nebo jejich směs, kde X a vlnité čáry mají výše uvedený význam.

Reakce se provede za použití standardních postupů pro vyvíjení diazomethynu a jeho reakce s volnou kyselinou [viz F. Arndt, Org. Sy. Coll. Vol. II, (16 (1943) a H. von Pechmann, Chem. Ber. 27, 1888 (1894 a 28, 855 (1885))].

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být formulovány do pevných, kapalných a plyných prostředků spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči, ředidly, hnacími plyny a podobně.

Přesná účinná dávka sloučenin obecného vzorce I bude velmi záviset na způsobu podání, podmínkách ošetření a stavu pacienta.

Postup podle vynálezu je dále doložen příkladem provedení a testy účinnosti připravených sloučenin.

Příklad 1

Příprava (4,5,6R,8R)-methyl-9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13(E)-trienoátu

0,3 mg (4,5,6R,8R)-9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13(E)-trienové kyseliny se rozpustí v 10 ml bezvodého diethyletheru, ke kterému byl přidán přebytek diazomethanu při teplotě místnosti. Reakce se provádí tak dlouho, až je podle tlc ukončena. Ether a přebytek diazomethanu se odstraní za sníženého tlaku. Získá se titulní sloučenina — methylester — mající následující ^{13}C NMR hodnoty:

1.	173,58
2.	33,08
3.	23,70
4.	90,37
5.	204,75
6.	88,77
7.	26,70
8.	53,43
9.	213,62
10.	45,94
11.	71,04
12.	54,13
13.	131,90
14.	133,49
15.	70,86
16.	71,54
17.	158,39
18.	114,63
19.	129,62
20.	121,40

Příklad 2

Biologická účinnost (4,5,6R,8R)methyl-9-oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13(E)-trienoátu

(stanovení histaminem indukované sekrece žaludeční šťávy).

V pokusu bylo použito kryších samců Sprague-Dawley (Hilltop). Pokusná zvířata měla upevněna okolo krku kruhové plastické límce zamezující příjem potravy nebo výkalů a zajišťující vyprázdnění žaludku během 48hodinového období hladovění. Výše uvedená sloučenina byla podána orálně pomocí sondy ráno na počátku pokusu, 30 minut před operací. Během tohoto postupu byla zvířata anestézována etherem a na duodenu, těsně k pyrolickému svěrači byla umístěna jedna ligatura, další na posteriální část esofagu k laryngu. Laparotomie byla uzavřena svorkami a subkutánně injekcí bylo podáno 40 mg/kg difosfátu histaminu jedenkrát během 3hodinového intervalu sledování kyselé žaludeční sekrece. Po 3 hodinách byly krysy usmrceny, obsah žaludku byl odsát a změřen jeho objem. Alikvotní část žaludeční šťávy byla ztitrována na pH metru 0,02 hydroxidem sodným až do pH = 7,0 $\pm$ 0,1. Bylo vypočteno množství vyložené žaludeční šťávy v miliekvivalentech na 100 g tělesné hmotnosti. Bylo provede-

no statistické srovnání sledovaných skupin zvířat se skupinami kontrolními. Při této zkoušce byla u titulní sloučeniny v dávkách od 0,5 do 4 $\mu\text{g/kg}$ zjištěna extrapolovaná ED_{50} 6 $\mu\text{g/kg}$.

Příklad 3

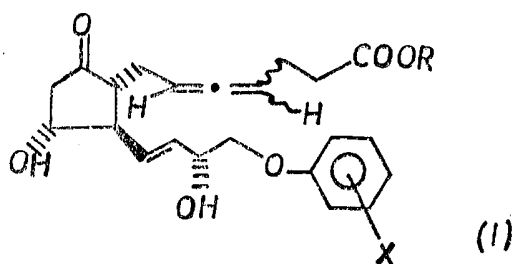
Toxicita (4,5,6R,8R)-methyl-9-oxo-11 α ,15 α -

-dihydroxy-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranorprosta-14,5,13(E)-trienoátu.

Titulní sloučenina byla podávána myším [samci (sim/IRC/FBR)] intraperitoneálně v množství od 0,125 do 0,5 mg/kg. Nebyla pozorována žádná mortalita.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy derivátů kyseliny 16-fenoxyprostatrienové obecného vzorce I



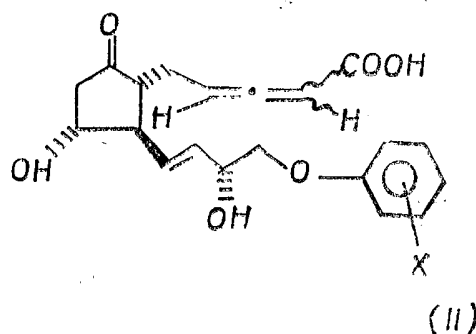
kde

R znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodně methyl,

X znamená vodík, halogen, trifluormethyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo alkoxyl s 1 až 6 atomy uhlíku

a vlnité čáry znamenají α nebo β konfiguraci s tou podmínkou, že když jedna vlnitá čára je α , je druhá β , nebo jejich analogů majících nepřirozenou prostanglandinovou

strukturu, nebo jejich směsí, vyznačující se tím, že se esterifikuje diazoalkanem s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodně diazomethanem, kyselina obecného vzorce II



kde

X a vlnité čáry mají výše uvedený význam, nebo její analog mající nepřirozenou prostaglandinovou strukturu nebo jejich směs.