



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

201030

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00

- (22) Přihlášeno 11 07 73
(21) (PV 5029-78)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 13 07 72 (271220)
Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 31 01 80
(45) Vydáno 15 01 84

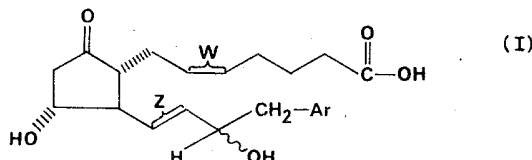
- (72) Autor vynálezu JOHNSON MICHAEL ROSS, GALES FERRY, HESS HANS-JURGEN ERNST,
SCHAAF THOMAS KEN, OLD LYME a BINDRA JASJIT SINGH, GROTON (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby analogů prostaglandinu

Vynález se týká způsobu výroby nových 16-substituovaných omega-tetranorprostaglandinů.

Prostaglandiny jsou nenasycené mastné kyseliny s 20 atomy uhlíku, vykazující různé fyziologické účinky.

Předmětem vynálezu je způsob výroby analogů prostaglandinu, obecného vzorce I



ve kterém

Ar znamená fenylovou nebo bifenylovou skupinu,

W znamená jednoduchou vazbu a

Z představuje jednoduchou vazbu nebo trans-dvojnou vazbu,

jejich acetyl-, formyl- nebo benzoylesterů na kterékoli volné hydroxylové skupině v poloze C₁₁ a C₁₅, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina odpovídající shora uvedenému obecnému vzorci I, ve kterém Ar má shora uvedený význam a W a Z představují dvojně vazby, selektivně katalyticky hydrogenuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém W znamená jednoduchou vazbu a Z představuje trans-dvojnou vazbu, nebo se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém W a Z představují dvojně vazby, nebo sloučenina obecného vzorce I, ve kterém W znamená jednoduchou vazbu a Z trans-dvojnou vazbu, nebo sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Z představuje jednoduchou vazbu a W cis-dvojnou vazbu, katalyticky hydrogenuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž oba symboly W a Z představují jednoduché vazby,

načež se popřípadě získaný produkt převede působením příslušného acylačního činidla na 11alfa- nebo/a 15alfa-acetyl-, formy- či -benzoylester na kterékoliv z výše zmíněných volných hydroxylových skupin, a výsledné sloučeniny se popřípadě převedou na farmaceuticky upotřebitelné soli.

Příprava analogů prostaglandinu, které se používají jako výchozí látky při práci shora uvedeným způsobem, je popsána v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027.

Hydrogenaci ve smyslu vynálezu je možno uskutečnit buď za použití homogenního katalyzátoru, jako tris(trifenylfosfin)rhodiumchloridu, nebo za použití heterogenního katalyzátoru, jako platiny, paladia nebo rhodia.

K selektivní hydrogenaci 5,6-cis-dvojně vazby se zvláště výhodně používá paladium na uhlí jako katalyzátor a pracuje se při teplotě -20°C .

16-substituované omega-tetranorprostaglandiny série E, je možno získat přímo z odpovídajících prostaglandinových analogů skupiny "2", a to nejprve chráněním hydroxylové skupiny zavedením dimethylisopropylsilylového zbytku, selektivní hydrogenací cis-dvojně vazby a odštěpením chránicí skupiny.

Zavádění chránicí skupiny se obvykle uskutečňuje tak, že se na analog prostaglandinu působí dimethylisopropylchlorsilanem a triethylaminem. Hydrogenace se provádí shora popsaným způsobem a odštěpení chránicí skupiny se uskutečňuje tak, že se výsledná chráněná sloučenina uvádí po dobu 10 minut nebo až do prakticky úplného ukončení reakce do styku se směsí kyseliny octové a vody v poměru 3:1.

Pokud je při shora popsaných postupech žádoucí nebo potřebné provádět chromatografické čištění, používají se k tomuto účelu obecně s výhodou vhodné chromatografické nosiče, včetně neutrálního kysličníku hlinitého a silikagelu, výhodně silikagel o velikosti částic 60 až 200 μm . Chromatografie se účelně provádí v inertních rozpouštědlech, jako v etheru, ethylacetátu, benzenu, chloroformu, methylenchloridu, cyklohexanu a n-hexanu.

Četnými testy in vivo a in vitro bylo prokázáno, že nové analogy prostaglandinů vykazují fyziologické účinky srovnatelné s účinky přírodních prostaglandinů (viz čs. patent č. 201 027). Tyto testy zahrnují mj. test účinku na izolovaný hladký sval z dělohy morčete, kyčelníku morčete a dělohy krysy, inhibici norepinefrinem vyvolané lipolýzy v izolovaných tukových buňkách krysy, inhibici histaminem vyvolaného bronchospasmu u morčete, účinek na krevní tlak psa, inhibici stresem vyvolané ulcerace u krysy, inhibici pentagastrinem vyvolané sekrece kyseliny chlorovodíkové u krysy a psů, a inhibici shlukování krevních destiček, vyvolaného ADP nebo kolagenem.

Fyziologické odezvy pozorované při těchto testech jsou užitečné k stanovení použitelnosti testovaných sloučenin pro léčbu různých přirozených a patologických stavů. Na základě shora zmíněných testů bylo zjištěno, že mezi druhy účinnosti, které sloučeniny podle vynálezu vykazují, náleží antihypertenzivní účinnost, bronchodilatační aktivita, vasodilatační aktivita, antithrombogenní aktivita, antiarytmická účinnost, stimulační účinnost na srdce, antiulcerační aktivita, účinnost na hladké svalstvo (v důsledku které jsou popisované sloučeniny použitelné jako antifertilitní činidla, činidla k vyvolání porodu nebo potratu) a antifertilitní účinnost mechanismem neovlivňujícím hladké svalstvo, například luteolytickým mechanismem.

Nové sloučeniny podle vynálezu vykazují vysoce selektivní účinnosti ve srovnání s odpovídajícími přírodními prostaglandiny. Tak 15-Ar-substituovaný prostaglandin E_0 (tetrahydroprostaglandin E_2) vykazuje žádoucí hypotenzivní účinnost. Kromě toho 16-Ar-substituované prostaglandiny série E zvláště účinně inhibují sekreci žaludeční kyseliny (po orálním podání) a v důsledku toho jsou vhodné k léčbě peptických vředů nebo žaludeční hyperaktivity.

Dále pak 16-Ar-substituované omega-tetranorprostaglandiny E₁ podle vynálezu vykazují žádoucí bronchodilatační účinnost.

Všechny prostaglandiny podle vynálezu je rovněž možno používat ve formě solí a farmaceuticky upotřebitelnými kationty. Stejně použití jako prostaglandiny, od nichž jsou odvozeny, vykazují dále i estery na C₁₁ a C₁₅, v nichž acylovou skupinou je acetylový, formylový nebo benzoylový zbytek. V některých případech doprovází použití těchto esterů nižší výskyt nežádoucích vedlejších účinků v porovnání s odpovídajícími neesterifikovanými prostaglandiny. Zmíněné estery se snadno připraví standardními metodami, dobře známými v daném oboru.

Nové sloučeniny podle vynálezu je možno používat ve formě různých farmaceutických preparátů, které obsahují sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, a které je možno, stejně jako v případě přírodních prostaglandinů, aplikovat řadou cest, jako intravenózně, extra- a intraamnioticky, orálně nebo místně, včetně například aplikace ve formě aerosolů, podání intravaginálního a intranasálního.

Vhodnou lékovou formou k vyvolání bronchodilatace je vodný ethanolický roztok 16-Ar-substituovaných tetranorprostaglandinů E₁, používaný jako aerosol za použití fluorovaných uhlovodíků jako propellantů, přičemž dávka se pohybuje zhruba od 5 do 300 µg a podává se až šestnáctkrát denně. K zvýšení účinku při nasální aplikaci se účelně používá vodný roztok 16-Ar-substituovaného tetranorprostaglandinu E₁ ve formě nosních kapek, aplikovaný podle potřeby v dávkách od 1 do 100 µg.

Všechny nové sloučeniny podle vynálezu je rovněž možno používat ve formě jejich esterů na C₁. Jako příklady vhodných esterů je možno uvést ty, v nichž esterifikující skupinou je alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku, aralkylová skupina se 7 až 9 atomy uhlíku, fenylová či beta-naftylová skupina, nebo monosubstituovaná fenylová či beta-naftylová skupina, přičemž substituenty v těchto zbytcích jsou vybrány ze skupiny zahrnující atomy halogenů, nižší alkylové skupiny, nižší alkoxy skupiny a fenylovou skupinu. Zvláště vhodné jsou p-bifenylestery.

Tyto konkrétní estery jsou vhodné proto, že velmi snadno krystalují, takže je lze výhodně získat ve vysoce čistém stavu a s vynikajícím výtěžkem, zatímco samotné prostaglandiny obecně krystalují jen velmi obtížně. Nové p-bifenylestery mají účinnost srovnatelnou s odpovídajícími základními sloučeninami a kromě toho mají výhodný plochý průběh křivky závislosti účinnosti na čase, který je často žádoucí. Zmíněné látky mají dále nižší účinek na hladké svalstvo gastrointestinálního traktu, jak dokládá snížený výskyt vedlejších účinků, jako průjmů. Nové sloučeniny ve formě p-bifenylesterů se připravují shora popsanými postupy za použití odpovídajících vhodných meziproductů.

16-Ar-substituované omega-tetranorprostaglandiny podle vynálezu jsou užitečnými hypotenzivními činidly. K léčbě hypertenze je možno tyto sloučeniny účelně aplikovat ve formě intravenózních injekcí v dávkách zhruba od 0,5 do 10 µg/kg nebo s výhodou ve formě kapslí či tablet v dávkách od 0,005 do 0,5 mg/kg/den.

K přípravě shora uvedených i četných jiných možných lékových forem je možno používat různá inertní ředidla, pomocné látky nebo nosiče. Mezi tyto látky náleží například voda, ethanol, želatiny, laktóza, škroby, stearat hořečnatý, mastek rostlinné oleje, benzylalkoholy, klovatiny, polyalkylenglykoly, vazelina, cholesterol a jiné známé materiály používané pro přípravu lékových forem. Je-li to žádoucí, mohou zmíněné farmaceutické preparáty obsahovat další přísady, jako ochranné látky, smáčedla, stabilizátory nebo jiná terapeutická činidla, jako antibiotika.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech jsou všechny teploty udávány ve stupních Celsia a teploty tání nejsou korigovány.

Příklad 1

9-oxo-11alfa,15alfa-dihydroxy-16-fenyl-omega-tetranorprostenová kyselina

Heterogenní směs 34 mg (0,089 mmol) 9-oxo-11alfa,15alfa-dihydroxy-16-fenyl-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienové kyseliny a 13 mg 5% paladia na uhlí ve 3 ml absolutního methanolu se 2 hodiny hydrogenuje při teplotě 0 °C za tlaku 0,1 MPa. Reakční směs se zfiltruje a po odpaření poskytne 30 mg 9-oxo-11,15alfa-dihydroxy-16-fenyl-omega-tetranorprostanové kyseliny.

IČ spektrum produktu obsahuje karbonylové absorpce při 1 715 cm^{-1} a 1 735 cm^{-1} , široký pás pro hydroxylovou skupinu a žádnou absorpci odpovídající trans-dvojně vazbě.

Příklad 2

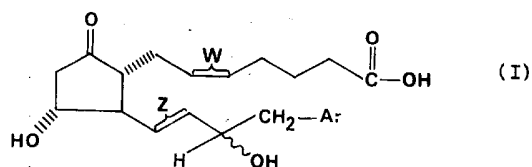
9-oxo-11alfa,15alfa-dihydroxy-16-p-bifenyl-omega-tetranorprostanová kyselina

Heterogenní směs 9-oxo-11alfa,15alfa-dihydroxy-16-p-bifenyl-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienové kyseliny a 5% paladia na uhlí v absolutním methanolu se 2 hodiny hydrogenuje při teplotě 25 °C za tlaku 0,1 MPa. Po zfiltrování a odpaření reakční směsi se získá 9-oxo-11alfa,15alfa-dihydroxy-16-p-bifenyl-omega-tetranorprostanová kyselina o teplotě tání 120 až 123 °C.

IČ spektrum produktu (KBr-technika) obsahuje karbonylové absorpce při 1 715 cm^{-1} a 1 735 cm^{-1} , širokou oblast absorpce hydroxylové skupiny a žádnou absorpci odpovídající trans-dvojně vazbě.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby analogů prostaglandinu, obecného vzorce I



ve kterém

Ar znamená fenylovou nebo bifenylovou skupinu,

W znamená jednoduchou vazbu a

Z představuje jednoduchou vazbu nebo trans-dvojnou vazbu,

jejich acetyl-, formyl- nebo benzoylesterů na kterékoli volné hydroxylové skupině v poloze C₁₁ a C₁₅, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina odpovídající shora uvedenému obecnému vzorci I, ve kterém Ar má shora uvedený význam a W a Z představují dvojně vazby, selektivně katalyticky hydrogenuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém W znamená jednoduchou vazbu a Z představuje trans-dvojnou vazbu, nebo se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém W a Z představují dvojně vazby, nebo sloučenina obecného vzorce I, ve kterém W znamená jednoduchou vazbu a Z trans-dvojnou vazbu, nebo sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Z představuje jednoduchou vazbu a W cis-dvojnou vazbu, katalyticky hydrogenuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž oba symboly W a Z představují jednoduché vazby,

načež se popřípadě získaný produkt převede působením příslušného acylačního činidla na 11alfa- nebo/a 15alfa-acetyl-, formyl- či benzoylester na kterékoli z výše zmíněných volných hydroxylových skupin, a výsledné sloučeniny se popřípadě převedou na farmaceuticky upotřebitelné soli.