



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204 594

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 16 03 79
(21) PV 1777-79

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

(40) Zveřejněno 31 07 80
(45) Vydáno 01 06 83

(75)
Autor vynálezu

ČAPEK KAREL ing.CSc., KUBELKA VLADISLAV RNDr.CSc., PALEČEK JAROSLAV ing.CSc., STANĚK JAN RNDr.CSc., STIBOR IVAN ing.CSc., VESELÝ IVAN ing.CSc., DUDEK VÁCLAV ing.CSc., HAVEL ZDENĚK ing.CSc., JANDA MIROSLAV doc.ing.CSc., DĚDEK VÁCLAV prof.ing.CSc., JARÝ JIŘÍ doc.ing.CSc., a MOSTECKÝ JIŘÍ prof.ing.DRSc., PRAHA

(54)

Analoga prostaglandinu $F_{2\alpha}$

1

Vynález se týká analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$.

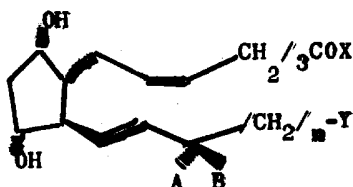
Prostaglandiny tvoří skupinu v přírodě se vyskytujícími hydroxylovaných mastných kyselin s charakteristickou silnou a rozmanitou biologickou aktivitou, které zejména regulují endokrinní, reprodukční, nervový, zažívací, hemostatický, dýchací, kardiovaskulární a ledvinový systém. Doposud známé analogy prostaglandinu $F_{2\alpha}$ vykazují aktivitu při řízení reprodukčního cyklu (DOS č. 2 034 671, Jihoafrický pat. č. 69/6089) a mají luteolytické účinky (Nature 230,528 /1971). Výzkumem bylo zjištěno, že 15-metylanalogy vykazují zvýšenou účinnost jako abortiva u křečků, opic i lidí (J.Pharmacol.-Expth.Therap 186,67/1973); Adv.Biosci 9, 125 (1973); Prostaglandins 1, 319 (1972); J. Obstet.Gynecol.Brit.Commonw. 79, 737 (1972)/, zatímco metylester C-15 metyl PGE_2 vykazuje inhibiční účinek žaludečních šňav u psů i lidí při orální aplikaci (Adv.Biosci 9, 247 (1973); Brit.Med. J. 1,143 (1973); Life Sci 14,533 (1974)/. Metylester C-15 metylesteru $PGF_{2\alpha}$ má významnou aktivitu na hladké svalstvo a je 2 až 3krát účinnější než základní látka jako abortivum (Prostaglandins 6, 207 /1974/). V sérii 16-mono- a disubstituovaných alkyl- a fluoranalogů $PGF_{2\alpha}$ byly nalezeny vysoce účinné deriváty inhibující sekreci žaludečních šňav (J.Org.Chem. 40,521 /1975/); Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 1, 195 (1976); Chem. Lett 211 (1976)/. Deriváty 16-fluor-13-dehydro- $PGF_{2\alpha}$, ω -bis-homo- $PGF_{2\alpha}$ a jejich oxaanalogy (Prostaglandin 2, 375 (1972); Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 1, 183 (1976); Prostaglandins 9,391 (1975); DOS č. 2 327 813) a 16-(substituované fenoxi)-tetranor- $PGF_{2\alpha}$ (USA pat. č.4 008 325) mají stimulační účinek na hladké děložní svalstvo (Prostaglandins 10, 5 /1975/; 6, 87 (1974); zvláště 16-(m-trifluormetylfenoxi)-; a 16-/m-chlorfenoxi/-omega-tetranor PGF_2 jsou extrémně účinná luteolytická agens pro skot (Prostaglandins 11, 155 (1976)/; při řízení říje a

204 594

potlačení neplodnosti u krav i koní. V poslední době také při řízení porodnosti prasnic.

Doposud známé analogy prostaglandinu $F_{2\alpha}$ vykazují široké, avšak mnohdy specifické účinky. Je proto účelné syntetizovat takové deriváty, které by nevýhody doposud připravených analogů $F_{2\alpha}$ odstranily a zejména zvýšily a specifikovaly a současně protrahovaly jejich účinek.

Tento problém řeší vynález. Předmětem vynálezu jsou analoga prostaglandinu $F_{2\alpha}$ obecného vzorce,



kde

n je 0 až 6,

A je hydroxylová skupina nebo vodík,

B je vodík nebo hydroxylová skupina, přičemž je-li A hydroxyl, je B vodík nebo je-li A vodík, je B hydroxyl,

a kde v případě, že

X značí hydroxylovou skupinu

Y je alkenylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina s 5 až 10 atomy uhlíku, popřípadě alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny halogenů, trihalogenmethyl-, nitro-, hydroxy-, merkapt-, nebo alkoxy-, dialkylaminoskupinami, které obsahují 1 až 3 atomy uhlíku v alifatickém řetězci,

nebo

Y je OR^2 skupina, kde

R^2 je alkylová nebo alkenylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny halogenů-, hydroxy-, merkapt-, nebo alkoxy skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku v alifatickém řetězci,

nebo v případě, že

X značí skupinu OR^1 , kde

R^1 je alkyl nebo alkenyl s 1 až 8 atomy uhlíku, které obsahují v řetězci 1 až 6 hydroxylových skupin volných nebo zčásti nebo zcela chráněných ve formě esterů, eterů nebo acetalů a) nebo obsahují 1 až 2 substituenty ze skupiny halogenů, nebo

R^1 značí cykloalkyl, bicykloalkyl, tricykloalkyl s 5 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty ze skupiny halogenů,

Y je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina s 5 až 10 atomy uhlíku, nebo alkenylová nebo alkinylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 8 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny halogenů, hydroxy-, nitro-, trihalogenmethyl-, merkpto-, alkoxy-, dialkylaminoskupinami a 1 až 3 atomy uhlíku v alifatickém řetězci, nebo

OR^2 je skupina, kde R^2 je arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 až 2 atomy halogenů nebo trihalogenmethyl-, hydroxy-, nitro-, merkpto-, alkyl-, alkoxy-, dialkylaminoskupinami obsahujícími 1 až 3 atomy uhlíku v alifatickém řetězci nebo

R^2 je alkylová nebo alkenylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 2 atomy halogenů nebo hydroxy-, merkpto-, nebo alkokyskupinami s 1 až 3 atomy uhlíku v alifatickém řetězci.

Analoga prostaglandinu $F_{2\alpha}$ podle vynálezu působí specificky na cílené orgány, resp. funkce, a nevykazují širokou škálu mnohdy nežádoucích vedlejších účinků. Dále mají látky podle vynálezu různou, pro použití vhodnější, dobu působení.

Příklady vybraných analogů $F_{2\alpha}$ a jejich účinnost jsou blíže specifikovány v dále uvedených příkladech provedení.

Příklad 1

Analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$ shora uvedeného vzorce, kde $A = OH$, $B = H$, $n = 0$, $Y = CF_2 -$
 $-C = CH_2$ a $X = OH$ ovlivňuje sekreci žaludečních šťav.



Jedná se o olejovitou látku, jejíž struktura byla potvrzena pomocí spektrálních metod.

Příklad 2

Analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$ shora uvedeného vzorce, kde $A = OH$, $B = H$, $n = 2$, $Y = OC_2H_5$ a $X = OH$. Navržená struktura je v souladu s interpretací 1H NMR-, ^{13}C -, ^{19}F - spekter. Bylo prokázáno, že uvedený derivát má 10krát vyšší luteolytický efekt než prostaglandin $F_{2\alpha}$ a účinky podobné oxytocinu.

204 594

Příklad 3

Analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$ shora uvedeného vzorce, kde $A = OH$, $B = H$, $n = CH_3$ a $X = OCH_2CH_2OH$, jehož struktura byla prokázána pomocí spektrálních metod. Tato látka má významný účinek na kardiovaskulární systém, ovlivňuje kontrakci arterií.

Příklad 4

Analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$ shora uvedeného vzorce, kde $A = OH$, $B = H$, $n = 4$, $Y = O-$  se vyznačuje abortivním účinkem při orální aplikaci. Struktura této látky byla potvrzena pomocí 1H NMR a HS spektra.

Příklad 5

Analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$ shora uvedeného vzorce, kde $A = OH$, $B = H$, $n = 1$, $X = OCH_3$ a $Y = O-$  se vyznačuje luteolytickým efektem u krys, křečků a skotu. Pomocí spektrálních metod byla potvrzena navržená struktura této látky.

Příklad 6

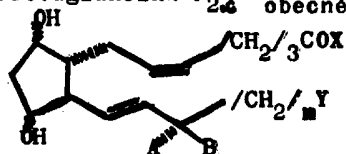
Analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$ shora uvedeného vzorce, kde $A = H$, $B = OH$, $n = 1$, $X = OCH_3$ a $Y = O-CH_2-$  má významný luteolytický účinek u skotu a ovlivňuje kontrakci děložního svalstva. Interpretace 1H NMR, IČ-, UF- a hmotnostního spektra je v souladu s navrženou strukturou.

Příklad 7

Analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$ shora uvedeného vzorce, kde $A = OH$, $B = H$, $n = 1$, $X = OH$ a $Y = OCH_2CF_2C(CH_3)/CH_2$ má významný luteolytický účinek u skotu a ovcí. Dále byl s úspěchem aplikován při řízení porodnosti prasnic. Produkt uvedeného vzorce je olejovitá látka a 1H NMR a hmotnostní spektra potvrzují navrženou strukturu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Analoga prostaglandinu $F_{2\alpha}$ obecného vzorce.



kde

n je 0 až 6,

A je hydroxylová skupina nebo vodík,

B je vodík nebo hydroxylová skupina, přičemž je-li A hydroxyl, je B vodík nebo je-li A vodík, je B hydroxyl,

kde v případě,

X značí hydroxylovou skupinu

Y je alkenylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina s 5 až 10 atomy uhlíku, popřípadě alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny halogenů, trihalogenmethyl-, nitro-, hydroxy-, merkpto-, nebo alkoxy-, dialkylaminoskupinami, které obsahují 1 až 3 atomy uhlíku v alifatickém řetězci,

nebo

Y je OR^2 skupina, kde

R^2 je alkylová nebo alkenylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny halogenů-, hydroxy-, merkpto-, nebo alkoxy skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku v alifatickém řetězci,

nebo v případě, že

X značí skupinu OR^1 , kde

R^1 je alkyl nebo alkenyl s 1 až 8 atomy uhlíku, které obsahují v řetězci 1 až 6 hydroxylových skupin volných nebo zčásti nebo zcela chráněných ve formě esterů, eterů nebo acetálů a/nebo obsahují 1 až 2 substituenty ze skupiny halogenů,

nebo

R^1 značí cykloalkyl, bicykloalkyl, tricykloalkyl s 5 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty ze skupiny halogenů,

Y je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina s 5 až 10 atomy uhlíku, nebo alkenylová nebo alkenylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 8 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny halogenů, hydroxy-, nitro-, trihalogenmethyl-, merkpto-, alkoxy-, dialkylaminoskupinami s 1 až 3 atomy uhlíku v alifatickém řetězci, nebo

OR^2 je skupina, kde R^2 je arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 až 2 atomy halogenů nebo trihalogenmethyl-, hydroxy-, nitro-, merkpto-, alkyl-, alkoxy-, dialkylaminoskupinami obsahujícími 1 až 3

atomy uhlíku v alifatickém řetězci,
nebo

R^2 je alkylová nebo alkenylová skupina
se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě
substituovaná 1 až 2 atomy halogenů
nebo hydroxy-, merkaptó-, nebo
alkoxyskupinami s 1 až 3 atomy
uhlíku v alifatickém řetězci.