

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY 101784

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 08.12.73 (P. 202750)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.75

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1979

Int. Cl<sup>2</sup>.

C07C 177/00

//A61K 31/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc.,  
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

## Sposób wytwarzania nowych $\omega$ -pentanorprostaglandyn

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych analogów naturalnych prostaglandyn, w szczególności nowych 15-podstawionych  $\omega$ -pentanorprostaglandyn serii E i F.

Prostaglandyny są nienasyconymi kwasami tłuszczowymi o 20 atomach węgla, wykazującymi różnorodne działanie fizjologiczne.

Sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyn według wynalazku, jest podobny do opisanego w polskich opisach patentowych nr 990726 i 100187.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się nowe  $\omega$ -pentanorprostaglandyny oraz ich epimery C-15 serii E i F o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę adamantylową-1, norbornylową-2, /1,2,3,4-czterowodoro-naftyłową/-2, przy czym grupy te są racemiczne lub optycznie czynne, grupę indanyłową-2 ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, grupą trójfluorometyłową, niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę całkowitą od 0 do 5, W i Z oznaczają wiązania pojedyncze, M oznacza grupę keto, grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, X oznacza grupę o wzorze -COOR', w którym R' oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-10 atomach węgla, grupę aralkilową o 7-9 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3-8 atomach węgla, grupę  $\alpha$ - lub  $\beta$ -naftyłową, grupę indanyłową-5, grupę fenyłową ewentualnie podstawioną jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub grupa fenyłowa, albo X oznacza grupę tetrazoilową-5, grupę o wzorze -CONHR'', w którym R'' oznacza grupę alkanoilową o 2-10 atomach węgla, grupę cykloalkanoilową o 4-8 atomach węgla, grupę aroilową ewentualnie podstawioną grupę arcilową o 7-11 atomach węgla, zawierającą taki podstawnik jak grupa metylowa, atom chlorowca lub grupa metoksylowa, albo R'' oznacza grupą alkilosulfonyłową o 1-7 atomach węgla lub grupę arylosulfonyłową ewentualnie podstawioną grupę metylową, atomem chlorowca lub grupą metoksylową, ewentualnie w postaci dopuszczalnych farmaceutycznie soli tych związków o wzorze 1, w których X oznacza grupę -COOH, albo związki o ogólnym wzorze 1, w którym W oznacza pojedyncze wiązanie, Z oznacza podwójne wiązanie trans, natomiast A, R, n, M i X mają wyżej podane znaczenie.

W związkach o ogólnym wzorze 1, określenie „prostaglandyny serii O” np. PGE<sub>0</sub> odnosi się do prostaglandyn, w których podwójne wiązanie przy węglach 5-6 i 13-14 jest nasycone, a więc PGE<sub>0</sub> jest 5,6-13,14-cztero-

wodoro PGE<sub>2</sub>. Określenie „seria jeden” i „seria dwa” odnosi się do nienasyconych wiązań w łańcuchu bocznym, a więc PGE<sub>2</sub>, PGA<sub>2</sub> i PGF<sub>2</sub> β są prostaglandynami serii dwa, natomiast PGE<sub>1</sub>, PGF<sub>1</sub> i PGA<sub>1</sub> są prostaglandynami serii jeden. Określenie „prostaglandyny” obejmuje obydwa epimery przy C-15. Określenie „niższa grupa alkilowa” oznacza grupy alkilowe o 1–4 atomach węgla.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, polega na poddaniu redukcji katalitycznej związku o ogólnym wzorze 1, w którym W oznacza pojedyncze wiązanie lub podwójne wiązanie cis, jeżeli Z oznacza podwójne wiązanie trans lub Z oznacza pojedyncze wiązanie jeżeli W oznacza podwójne wiązanie cis, natomiast A, R, n, M i X mają wyżej podane znaczenie albo na poddaniu selektywnej redukcji związku o ogólnym wzorze 1, w którym W i Z oznaczają podwójne wiązania, natomiast A, R, n, M i X mają wyżej podane znaczenie.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się następujące korzystne prostaglandyny.

Związki o wzorze 1 z serii E, związki o wzorze 1 z serii Fa; związki o wzorze 1 z serii Fβ; związki o wzorze 1, w którym odpowiednio n=0, n=1, n=2, n=3, n=4 i n=5; związki o wzorze 1, w którym n=0 serii E; związki o wzorze 1, w którym n=1 serii F; związki o wzorze 1, w którym n=2 serii E; związki o wzorze 1, w którym n=2 serii F; związki o wzorze 1, w którym A oznacza grupę norbornylową-2, adamantylową-1, indanylową-2 lub indanylową-2 podstawioną atomem chlorowca, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową; związki o wzorze 1, w którym A oznacza grupę 5,6-dwumetoksyindanylową-2; związki o wzorze 1, w którym W i Z oznaczają wiązania pojedyncze i związki o wzorze 1, w których W oznacza wiązanie pojedyncze, a Z oznacza wiązanie podwójne trans.

Różne nowe związki przejściowe stosowane do wytwarzania analogów prostaglandyn można poddawać katalitycznemu uwodornieniu otrzymując zredukowane prekursory prostaglandyn. Etap redukcji podwójnego wiązania nie jest krytycznym stadium procesu wytwarzania analogów prostaglandyn. Sелеktywna redukcja pozwala uzyskać użyteczne przejściowe pochodne 13,14-dwuodoroprostaglandyny.

Redukcję katalityczną prowadzi się wodorem w obecności katalizatora, przy czym stosuje się katalizator homogeniczny, taki jak tris-trójfenylofosfinochlororod lub katalizator heterogeniczny jakim jest platyna, pallad lub rod.

Podobnym sposobem otrzymuje się związki podstawione niższą grupą alkilową w pozycji C-15. 15-Podstawione-ω-pentanorprostaglandyny serii E<sub>1</sub> i F<sub>1</sub>α otrzymuje się bezpośrednio z odpowiednich analogów prostaglandyny serii 2 przez wprowadzenie grup ochraniających grupy hydroksylowe, dwumetyloizopropyllosililowych i przez selektywną redukcję podwójnego wiązania cis, a następnie usunięcie grup ochronnych.

Wprowadzenie grupy ochronnej polega na działaniu na analog prostaglandyny dwumetyloizopropylchlorosilanem i trójetyloaminą, a uwodornienie polega na selektywnym uwodornieniu podwójnego wiązania 5,6-cis w niskiej temperaturze przy użyciu takiego katalizatora jak podany wyżej i na usunięciu grupy ochronnej, które przeprowadza się przez kontaktowanie zredukowanego związku z grupą ochronną z kwasem octowym i wodą w stosunku 3:1, w ciągu 10 minut lub do czasu zakończenia redukcji.

Nowe estry prostaglandyn otrzymuje się różnymi metodami, które różnią się rodzajem użytej grupy estryfikującej, którą przyłącza się do cząsteczki prostaglandyny lub jej prekursora w różnych etapach syntezy.

Estry mogą być użyte jako substraty do różnych etapów uwodornienia, które opisano poprzednio w odniesieniu do wytwarzania analogów prostaglandyn serii zero i jeden.

Górny łańcuch boczny związku o wzorze 1 można poddawać wielu modyfikacjom. Na przykład w pozycję C<sub>1</sub> można wprowadzić grupę tetrazolilową-5.

Innymi modyfikacjami, którym można poddać prostaglandynę o wzorze 1 jest podstawienie grupy karboksylomowej w pozycji C<sub>1</sub> przy użyciu karboksymidu lub sulfonamidu. Alternatywnie związki wytwarzane sposobem według wynalazku o wzorze 1 obejmują również te związki o wzorze 1, w którym X oznacza grupę CONHR', w którym R" ma wyżej podane znaczenie.

Jeżeli w sposobie według wynalazku oczyszcza się produkty metodą chromatograficzną, to jako nośniki stosuje się tlenek glinu, żel krzemionkowy lub fluoracil. Rozdział chromatograficzny prowadzi się w obojętnych rozpuszczalnikach, takich jak eter, octan etylu, benzen, chlorofonu, chlorek metylenu, cykloheksan, n-heksan i metanol.

Ze wzoru 1 widać, że określone nim związki są optycznie czynne. Wiadomo, że w takim przypadku aktywność mieszaniny racemicznej będzie zależna od zawartości czynnego biologicznie izomeru. Mieszaniny racemiczne są również objęte wzorem 1 i otrzymuje się je łatwo takimi samymi metodami jak opisane w odniesieniu do syntezy izomerów optycznie czynnych, po prostu przez zastąpienie odpowiedniego optycznie czynnego prekursora racemicznym związkiem wyjściowym. Wiele testów prowadzonych in vivo i in vitro wykazuje selektywne działanie fizjologiczne prostaglandyn, porównywalnie do tego, jakie wykazują naturalne prostaglandyny. Testy te opisano szczegółowo w opisie patentowym nr 990726.

Sposób według wynalazku ilustrują następujące przykłady.

**Przykład I.** Wytwarzanie związku wyjściowego

Kwas 9 $\alpha$ -hydroksy-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -bis- /czterowodoropiranyloksy-2/-16- cykloheksylo -13-trans- $\omega$ -tetranorprostanowy.

Mieszaninę 965 mg kwasu 9 $\alpha$ -hydroksy-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -bis- /czterowodoropiranyloksy- 2/-16-cykloheksylo-5-cis-13-trans- $\omega$ - tetranorprostanowego i 96 mg 5% palladu na węglu aktywowanym w 10 ml bezwodnego metanolu mieszano przez 5 godzin pod ciśnieniem wodoru wynoszącym 1 atmosferę, w temperaturze  $-22^{\circ}\text{C}$ , po czym odsączono katalizator, a przesącz odparowano. Otrzymano kwas 9 $\alpha$ -hydroksy-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis- /czterohidropiranyloksy-2/- 16-cykloheksylo-13-trans- $\omega$ -tetranorprostenowy.

Sposobem według niniejszego przykładu inne analogi prostaglandyn serii E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> $\alpha$  lub F<sub>2</sub> $\beta$ , przekształca się w odpowiednie analogi serii jeden.

**Przykład II.**

Kwas 9-keto-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dwohydroksy-16- /indanylo-2/-13-trans- $\omega$ - tetranorprostenowy.

Roztwór 74 mg (0,18 mmola) kwasu 9-keto-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dwohydroksy-16- /indanylo-2/-cis-5-trans-13- $\omega$ - tetranorprostadienowego w 6 ml suchego eteru poddano działaniu 448 mg (3,6 mmola) dwumetyloizopropylchlorosilanu i 36 mg (3,6 mmol) trójetiloaminy w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu przez 48 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$ , dodano metanolu, a otrzymany roztwór przemyto wodą, osuszono siarczanem magnezowym i odparowano. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 6 ml metanolu, dodano 30 mg 5% palladu na węglu i uwodorniono pod ciśnieniem 1 atmosfery w temperaturze  $-22^{\circ}\text{C}$  przez 4 godziny. Katalizator odsączono a przesącz odparowano do sucha, po czym otrzymaną pozostałość rozpuszczono w mieszaninie kwasu octowego i wody (65:35). Po mieszanii w temperaturze pokojowej przez 10 minut roztwór rozcieńczono wodą, a następnie ekstrahowano czterokrotnie octanem etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką, osuszono siarczanem magnezowym i odparowano do sucha, a pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym i otrzymano kwas 9-keto-1 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dwohydroksy-16- /indanylo-2/-13-trans- $\omega$ - tetranorprostenowy.

Inne analogi prostaglandyny E<sub>1</sub> otrzymuje się podobnie stosując jako substancje wyjściowe odpowiednie prekursory E<sub>2</sub>.

**Przykład III.**

Amid kwasu N-metanosulfonylo-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\beta$ -trójhdroksy-15- /2-/5,6-dwumetoksyindanylo/ /-13-trans- $\omega$ -pentanorprostenowego.

Roztwór 58 mg amidu kwasu N-metanosulfonylo-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\beta$ -trójhdroksy- 15-/2-/5,6-dwumetoksyindanylo/ /-5-cis-13-trans- $\omega$ -pentanorprostadienowego w 6 ml bezwodnego eteru mieszano z 448 mg (3,6 mmola) dwumetyloizopropylchlorosilanu i 36 mg (3,6 mmola) trójetiloaminy w temperaturze  $25^{\circ}\text{C}$  przez 48 godzin, przy czym mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$ , dodano metanolu, a otrzymany roztwór przemyto wodą, osuszono siarczanem magnezowym i odparowano do sucha. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 6 ml metanolu, dodano 30 mg 5% palladu na węglu i uwodorniono w temperaturze  $-22^{\circ}\text{C}$  przez 4 godziny. Po odsączeniu katalizatora przesącz zagęszczono,otrzymany produkt hydrolizowano 2 ml mieszaniny kwasu octowego i wody (65:35) przez 10 minut, po czym roztwór rozcieńczono wodą i ekstrahowano octanem etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką, osuszono siarczanem magnezowym i odparowano do sucha. Otrzymany w wyniku oczyszczania chromatograficznego amid kwasu N-metanosulfonylo-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\beta$ -trójhdroksy-15-/2-/5,6-dwumetoksyindanylo/ /-13-trans- $\omega$ -pentanorprostenowego.

Inne analogi prostaglandyn serii F<sub>1</sub> $\alpha$  lub F<sub>1</sub> $\beta$  otrzymuje się podobnie z odpowiednich prekursorów serii F<sub>2</sub> $\alpha$  lub F<sub>2</sub> $\beta$ .

**Przykład IV.**

Kwas 2-dekarboksy-2- /tetrazolilo-5/-9-keto-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dwohydroksy-16 /indanylo-2/-  $\omega$ - tetranorprostenowy.

Mieszaninę 120 mg kwasu 2-dekarboksy-2-/tetrazolilo-5/-9-keto-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ - dwohydroksy-16-/indanylo-2/-5-cis-13-trans- $\omega$ -tetranorprostadienowego i 12 mg 5% palladu na węglu w 12 ml bezwodnego metanolu mieszano z wodorem pod ciśnieniem 1 atmosfery przez 3 godziny w temperaturze  $0^{\circ}\text{C}$  i po odsączeniu katalizatora przesącz zagęszczono. Po oczyszczeniu za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym otrzymano kwas 2-dekarboksy-2- /tetrazolilo-5/-9-keto-11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dwohydroksy-16-/indanylo-2/- $\omega$ -tetranorprostenowy.

Tym samym sposobem według wynalazku analogi prostaglandyn typu E, F $\alpha$  lub F $\beta$  serii jeden, serii dwa lub serii 13,14-dwuwodoro-dwa przeprowadza się w odpowiednie analogi serii zero.

## Przykład V.

Kwas 9-keto-11a, 15 $\beta$ -dwuhydroksy-16-/adamantylo-1/-5-cis-13-trans- $\omega$ -tetranorprostanowy.

Mieszanie 150 mg kwasu 9-keto-11a, 15 $\beta$ -dwuhydroksy-16-/adamantylo-1/-5-cis-13-trans- $\omega$ -tetranorprostadienowego i 15 mg 5% palladu na węglu w 15 ml bezwodnego metanolu mieszano z wodorem pod ciśnieniem 1 atmosfery przez 3 godziny w temperaturze 0°C i po odsączeniu katalizatora odparowano do sucha. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym i otrzymano kwas 9-keto-11a, 15 $\beta$ -dwuhydroksy-16-/adamantylo-1/- $\omega$ -tetranorprostanowy.

Tym samym sposobem inne analogi prostaglandyn typu E, Fa lub F $\beta$  serii jeden, serii dwa lub serii 13,14-dwuwodoro dwa przeprowadza się w odpowiednie analogi serii zero.

## Przykład VI. Wytwarzanie związku wyjściowego

Amid kwasu N-metanosulfonylo-9a-hydroksy-11a, 15a-bis-/czterohydropiranyloksy-2/-15-/2-/1,2,3,4-czterohydronaftylo/- $\omega$ -pentanorprostanowego.

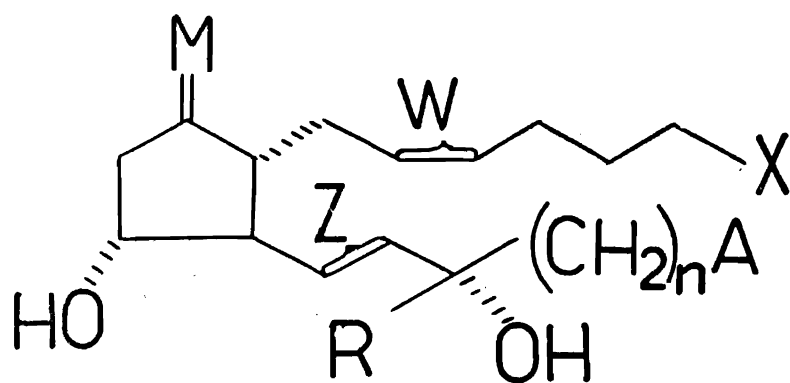
Mieszanie 1,52 g amidu kwasu N-metanosulfonylo-9a-hydroksy-11a, 15a-bis-/czterohydropiranyloksy-2/-5-cis-13-trans-15-/2-/1,2,3,4-czterohydronaftylo/- $\omega$ -pentanorprostadienowego i 152 mg 5% palladu na węglu w 15 ml bezwodnego metanolu mieszano z wodorem pod ciśnieniem 1 atmosfery przez 4 godziny w temperaturze 0°C i po odsączeniu katalizatora przesącz odparowano do sucha. Otrzymano amid kwasu N-metanosulfonylo-9a-hydroksy-11a, 15a-bis-/czterohydropiranyloksy-2/-15-/2-/1,2,3,4-czterohydronaftylo/- $\omega$ -pentanorprostanowego.

Produkt przeprowadza się w N-metanosulfonylo-15/2-/1,2,3,4-czterohydronaftylo/- $\omega$ -pentanorprostaglandyny serii A, E lub F.

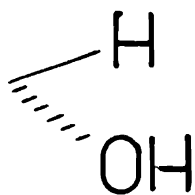
## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych  $\omega$ -pentanorprostaglandyn oraz ich epimerów w pozycji C-15 o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę adamantylową-1, norbornylową-2, /1,2,3,4- czterowodoronaftyłową-2/, przy czym grupy te są racemiczne lub optycznie czynne, grupę indanyłową-2 ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, grupą trójfluorometyłową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę całkowitą od 0 do 5, W i Z oznaczają wiązanie pojedyncze, M oznacza grupę keto, grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, X oznacza grupę o wzorze -COOR', w którym R' oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-10 atomach węgla, grupę aralkilową o 7-9 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3-8 atomach węgla, grupę  $\alpha$ - lub  $\beta$ -naftyłową, grupę indanyłową-5, grupę fenyłową ewentualnie podstawioną jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub grupa fenyłowa, albo X oznacza grupę tetrazoilową-5, grupę o wzorze -CONHR'', w którym R'' oznacza grupę alkanoilową o 2-10 atomach węgla, grupę cykloalkanoilową o 4-8 atomach węgla, grupę aroilową ewentualnie podstawioną grupę arailową o 7-11 atomach węgla, zawierającą taki podstawnik jak grupa metylowa, atom chlorowca lub grupa metoksylowa, albo R'' oznacza grupę alkilosulfonyłową o 1-7 atomach węgla lub grupę arylosulfonyłową ewentualnie podstawioną grupę metylową, atomem chlorowca lub grupą metoksylową, ewentualnie w postaci dopuszczalnych farmaceutycznie soli tych związków o wzorze 1, w których X oznacza grupę -COOH, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym W oznacza pojedyncze wiązanie lub podwójne wiązanie cis, jeżeli Z oznacza podwójne wiązanie trans lub Z oznacza pojedyncze wiązanie, jeżeli W oznacza podwójne wiązanie cis, natomiast A, R, n, M i X, mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji katalitycznej.

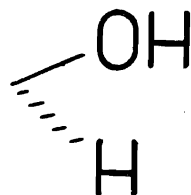
2. Sposób wytwarzania nowych  $\omega$ -pentanorprostaglandyn oraz ich epimerów w pozycji C-15 o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę adamantylową-1, norbornylową-2, /1,2,3,4- czterowodoronaftyłową-2/, przy czym grupy te są racemiczne lub optycznie czynne, grupę indanyłową-2 ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, grupą trójfluorometyłową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę całkowitą od 0 do 5, W oznacza pojedyncze wiązanie, Z oznacza podwójne wiązanie trans, M oznacza grupę keto, grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, X oznacza grupę o wzorze -COOR', w którym R' oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-10 atomach węgla, grupę aralkilową o 7-9 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3-8 atomach węgla, grupę  $\alpha$ - lub  $\beta$ -naftyłową, grupę indanyłową 5, grupę fenyłową ewentualnie podstawioną jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub grupa fenyłowa, albo X oznacza grupę tetrazoilową-5, grupę o wzorze -CONHR'', w którym R'' oznacza grupę alkanoilową o 2-10 atomach węgla, grupę cykloalkanoilową o 4-8 atomach węgla, grupę aroilową ewentualnie podstawioną grupę aroilową o 7-11 atomach węgla, zawierającą taki podstawnik jak grupa metylowa, atom chlorowca lub grupa metoksylowa, albo R'' oznacza grupę alkilo sulfonyłową o 1-7 atomach węgla lub grupę arylosulfonyłową ewentualnie podstawioną grupą metylową, atomem chlorowca lub grupę metoksylową, ewentualnie w postaci dopuszczalnych soli tych związków o wzorze 1, w którym X oznacza grupę -COOH, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym W i Z oznaczają podwójne wiązania, natomiast A, R, n, M i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się selektywnej redukcji.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3