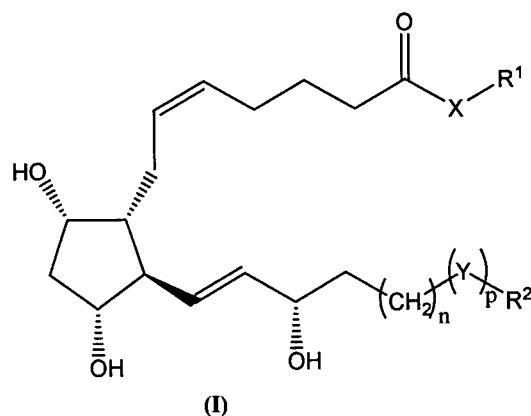


Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania syntetycznych analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ o strukturze 13,14-en-15-olu przedstawionych wzorem ogólnym (I),



- 5 w którym:

X oznacza $-O-$ lub $-NH-$;

R^1 oznacza H lub grupę C_{1-3} -alkilową;

Y oznacza $-O-$;

R^2 oznacza H lub grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę

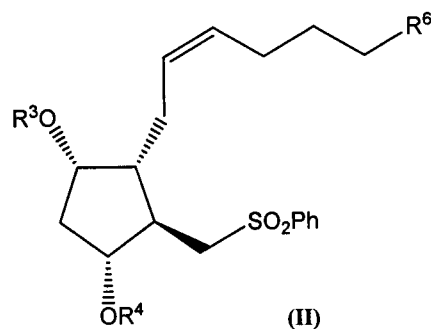
- 10 trifluorometylową;

n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1,

znamienny tym, że

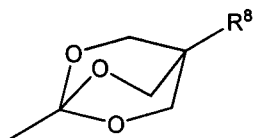
- 15 (a) na fenylosulfon o wzorze (II)



w którym

R^3 i R^4 niezależnie oznaczają grupy sililowe $-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III),



(III)

5

w którym

R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową,

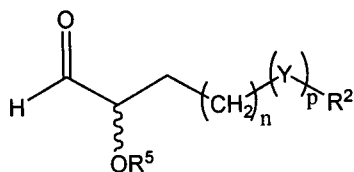
lub

R^6 oznacza grupę ortoestrową $-\text{C}(\text{OR}^{12})_3$, gdzie R^{12} oznacza grupę C_1 - C_6 -alkilową;

10 działa się silną zasadą metaloorganiczną, generując ze związku (II) karboanion α -sulfonylowy,

(b) karboanion α -sulfonylowy *in situ* poddaje się reakcji addycji do aldehydu o konfiguracji centrum stereogenicznego odpowiadającej odpowiednio konfiguracji 15R lub 15S

15 docelowej prostaglandyny, o wzorze (IV)



(IV)

w którym

R^5 oznacza grupę sililową $-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczającą funkcję hydroksylową;

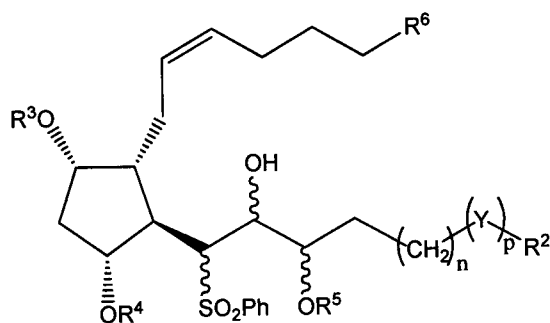
20

a

Y , R^2 , n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I),

otrzymując mieszaninę diastereoizomerycznych β -hydroksysulfonów o wzorze ogólnym

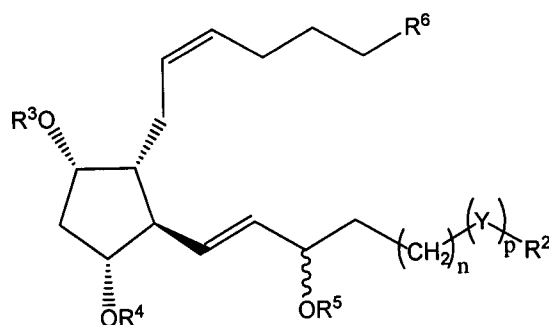
(V):



(V)

w którym R^2 - R^6 , Y , n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I),

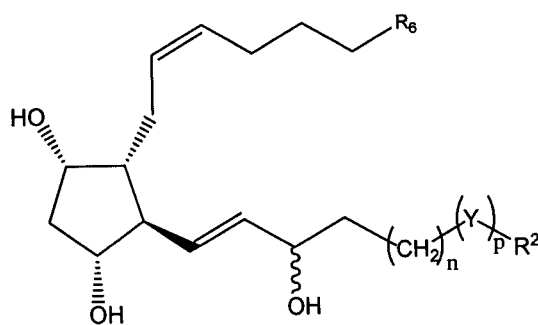
- (c) mieszaninę β -hydroksysulfonów o wzorze ogólnym (V) poddaje się reduktywnej eliminacji do związku o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawionego wzorem (VI):



(VI)

w którym R^2 - R^6 , Y , n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I),

- (d) usuwa się grupy R^3 , R^4 , R^5 zabezpieczające funkcje hydroksylowe, otrzymując związek o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawiony wzorem (VII)

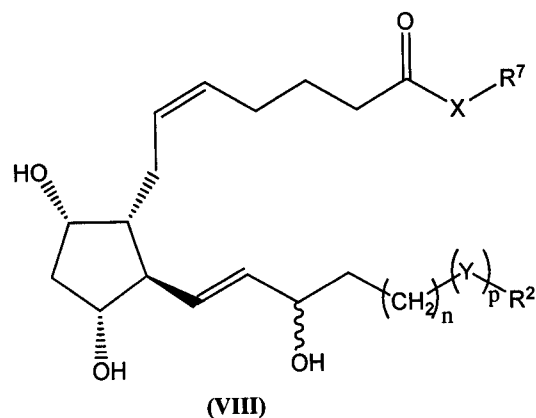


(VII)

w którym

R^2 , R^6 , Y , n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I),

(e) związek o wzorze (VII) poddaje się hydrolizie kwasowej, otrzymując związek o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawiony wzorem (VIII)



w którym

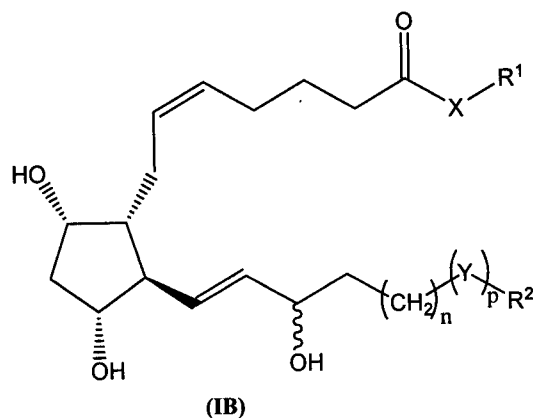
X oznacza $-O-$;

R^7 oznacza odpowiednio grupę $-CH_2-C(CH_2OH)_2-R^8$ lub R^{12} ;

gdzie R^8 oznacza H lub grupę C_1-C_6 -alkilową, a R^{12} oznacza grupę C_1-C_6 -alkilową;

R^2 , Y , n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I),

(f) związek o wzorze (VIII) poddaje się hydrolizie w warunkach zasadowych, otrzymując związek o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawiony wzorem (IB)



w którym

X oznacza $-O-$;

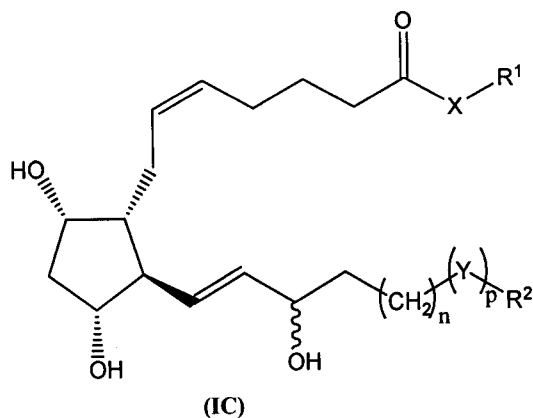
R^1 oznacza H;

R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I),

a następnie

związek o wzorze (IB) poddaje się reakcji alkilowania halogenkiem C_{1-3} -alkilu w obecności

- 5 silnej zasady, otrzymując związek o konfiguracji 15*R* lub 15*S* przedstawiony wzorem (IC)



w którym

X oznacza -O-;

- 10 R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową; a
 R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I),

i ewentualnie

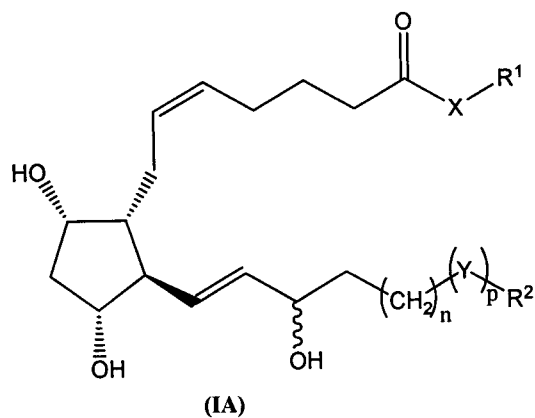
- 15 związek o wzorze (IC) poddaje się reakcji amidowania aminą o wzorze (IX)



(IX)

w którym R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową,

- 20 otrzymując prostamid o konfiguracji 15*R* lub 15*S* przedstawiony wzorem (IA)



w którym

X oznacza –NH–

R¹ oznacza grupę C₁₋₃-alkilową;

5 R², Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I);

lub, alternatywnie

(f) związek o wzorze (VIII) poddaje się bezpośrednio reakcji amidowania aminą o wzorze

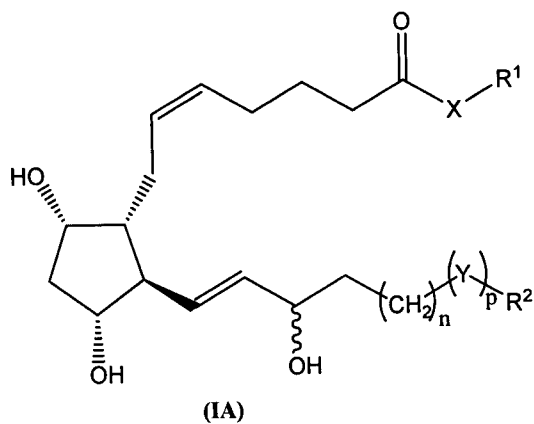
10 (IX)



(IX)

w którym R¹ oznacza grupę C₁₋₃-alkilową,

15 otrzymując prostamid o konfiguracji 15*R* lub 15*S* przedstawiony wzorem (IA)



w którym

X oznacza -NH-

R^1 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową;

R^2 , Y, n i p mają znaczenie zdefiniowane dla wzoru (I).

5

2. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że jako zasadę metaloorganiczną do generowania karboanionu fenylosulfonu o wzorze (I) stosuje się amidek metalu alkalicznego wybrany z grupy obejmującej N,N-bis(trimetylosililo)amidek litu, N,N-bis(trimetylosililo)amidek sodu, diizopropyloamidek litu i diizopropyloamidek sodu, korzystnie diizopropyloamidek litu.

10

3. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że reakcję reduktywnej eliminacji związku o wzorze (VII) prowadzi się przy użyciu amalgamatu sodu w warunkach buforowania Na_2HPO_4 .

15

4. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że grupy sililowe $\text{R}^3\text{-R}^5$ usuwa się działając na związek o wzorze (VI) fluorkiem wodoru lub fluorkiem tetra-n-butyloamoniowym.

20

5. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że grupę R^6 w związku o wzorze (VII) hydrolizuje się za pomocą wodnego roztworu kwasu cytrynowego.

6. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że grupę R^7 w związku o wzorze (VIII) hydrolizuje się za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego, korzystnie za pomocą wodorotlenku litu.

25

7. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że związek o wzorze (VIII) poddaje się reakcji alkilowania za pomocą halogenku C_{1-3} -alkilu w obecności zasady, korzystnie 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU).

5

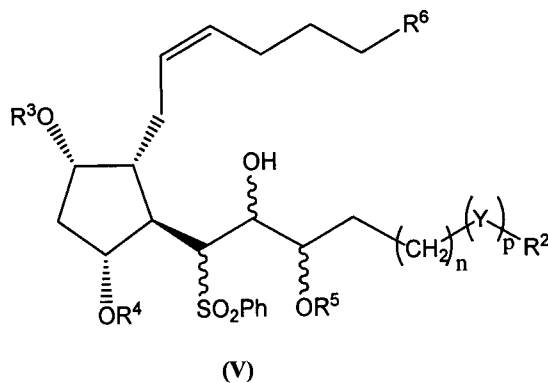
8. Sposób według dowolnego z poprzednich zastrzeżeń, znamienny tym, że otrzymuje się analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$ o wzorze (IC), który stanowi ester izopropylowy 16-[3-(trifluorometoksy)fenoksy]-17,18,19,20-tetranorprostaglandyny $F_{2\alpha}$ (trawoprost) o nadmiarze diastereoizomerycznym $15R/15S$ powyżej 99%.

10

9. Sposób według dowolnego z poprzednich zastrzeżeń, znamienny tym, że otrzymuje się analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$ o wzorze (IB), który stanowi etyloamid 17-fenyl-18,19,20-trinorprostaglandyny $F_{2\alpha}$ (bimatoprost) o nadmiarze diastereoizomerycznym $15S/15R$ powyżej 99%.

15

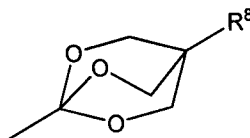
10. Związki pośrednie w syntezie analogów prostaglandyn $F_{2\alpha}$, które stanowią β -hydroksysulfony o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawione wzorem (V)



w którym

R^3 , R^4 i R^5 niezależnie oznaczają grupy silylowe $-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III),



(III)

5

w którym

R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową,

lub

R^6 oznacza grupę ortoestrową $-\text{C}(\text{OR}^{12})_3$, gdzie R^{12} oznacza grupę C_1 - C_6 -alkilową;

10 Y oznacza $-\text{O}-$;

R^2 oznacza H lub grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

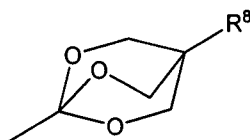
p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1.

15

11. Związki według zastrzeżenia 10, gdzie we wzorze (V):

R^3 , R^4 i R^5 niezależnie oznaczają grupy silylowe $-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

20 R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III),



(III)

w którym

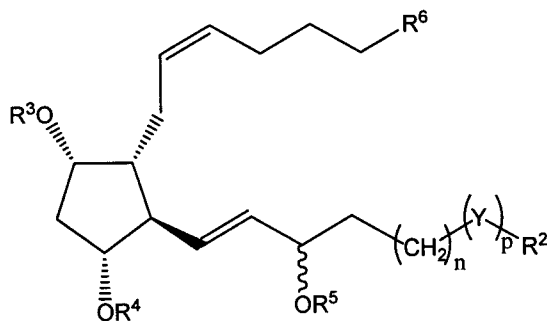
R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową,

i

25 gdy Y oznacza $-\text{O}-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;

a gdy Y oznacza $-\text{CH}_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenyłową, a $n = 1$.

12. Związki pośrednie w syntezie analogów prostaglandyn $\text{F}_{2\alpha}$ o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawione wzorem (VI)



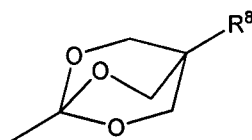
(VI)

5

w którym

R^3 , R^4 i R^5 niezależnie oznaczają grupy sililowe $-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, gdzie R^9 - R^{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

10 R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III),



(III)

w którym

R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową,

lub

15 R^6 oznacza grupę ortoestrową $-\text{C}(\text{OR}^{12})_3$, gdzie R^{12} oznacza grupę C_1 - C_6 -alkilową;

Y oznacza $-\text{O}-$;

R^2 oznacza H lub grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

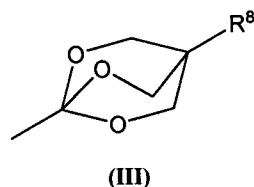
n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

20 p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1.

13. Związki według zastrzeżenia 12, gdzie we wzorze (VI):

R^3 , R^4 i R^5 niezależnie oznaczają grupy sililowe $-\text{Si}(R_9)(R_{10})(R_{11})$, gdzie R_9 - R_{11} są takie same lub różne i oznaczają grupy C_{1-6} -alkilowe lub fenyłowe, zabezpieczające funkcję hydroksylową;

5 R^6 stanowi grupę ortoestrową, zdefiniowaną wzorem ogólnym (III),



w którym

R^8 oznacza H lub grupę C_{1-6} -alkilową;

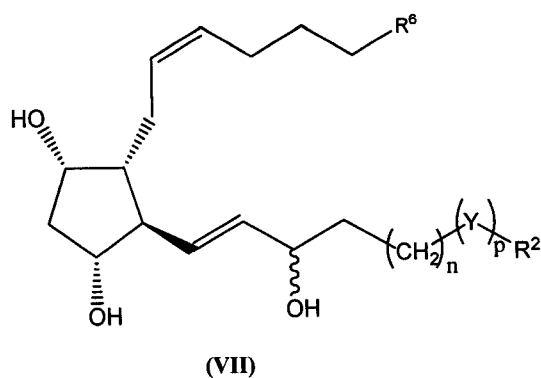
i

10 gdy Y oznacza $-\text{O}-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;

a gdy Y oznacza $-\text{CH}_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenyłową, a $n = 1$.

14. Związki pośrednie w syntezie analogów prostaglandyn $F_{2\alpha}$ o konfiguracji

15 $15R$ lub $15S$ przedstawione wzorem (VII)



w którym

R^7 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{R}^8$, gdzie R^8 oznacza H lub grupę C_1 - C_6 -alkilową,
lub

20 R^7 oznacza grupę ortoestrową $-\text{C}(\text{OR}^{12})_3$, gdzie R^{12} oznacza grupę C_1 - C_6 -alkilową;

Y oznacza $-O-$;

R^2 oznacza H lub grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

n oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1;

5 p oznacza liczbę całkowitą 0 lub 1.

15. Związki według zastrzeżenia 14, gdzie we wzorze (VII):

R^7 oznacza grupę $-CH_2-C(CH_2OH)_2-R^8$, gdzie R^8 oznacza H lub grupę C_1-C_6 -alkilową,

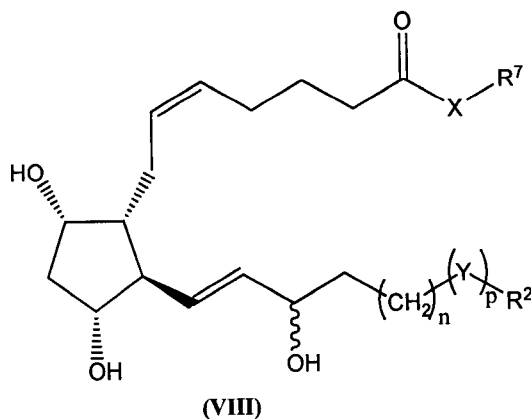
Y oznacza $-O-$;

10 i

gdy Y oznacza $-O-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenyłową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;

a gdy Y oznacza $-CH_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenyłową, a $n = 1$.

15 16. Związki pośrednie w syntezie analogów prostaglandyn $F_{2\alpha}$ o konfiguracji $15R$ lub $15S$ przedstawione wzorem (VIII)



w którym

X oznacza $-O-$;

20 R^7 oznacza odpowiednio grupę $-CH_2-C(CH_2OH)_2-R^8$ lub R^{12} ,

gdzie R^8 oznacza H lub grupę C_1-C_6 -alkilową, a R^{12} oznacza grupę C_1-C_6 -alkilową;

Y oznacza $-O-$;

R^2 oznacza H lub grupę fenyłową nie podstawioną lub podstawioną przez grupę trifluorometylową;

10 i

gdzie Y oznacza $-O-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenylową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;
a gdy Y oznacza $-CH_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenylową, a $n = 1$.

10 i

gdzie Y oznacza $-O-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenylową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;
a gdy Y oznacza $-CH_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenylową, a $n = 1$.



gdzie Y oznacza $-O-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenylową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;
a gdy Y oznacza $-CH_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenylową, a $n = 1$.

gdzie Y oznacza $-O-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenylową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;
a gdy Y oznacza $-CH_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenylową, a $n = 1$.

gdzie Y oznacza $-O-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenylową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;
a gdy Y oznacza $-CH_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenylową, a $n = 1$.

gdzie Y oznacza $-O-$ i $p = 1$, to R^2 oznacza grupę fenylową podstawioną w pozycji meta przez grupę trifluorometylową, a $n = 0$;
a gdy Y oznacza $-CH_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenylową, a $n = 1$.

a gdy Y oznacza $-\text{CH}_2-$ i $p = 0$, to R^2 oznacza grupę fenylową, a $n = 1$.

Rzecznik Patentowy
mgr inż. Ewa Krzywdzińska