УДК 547.475.52:547.915

ω-АРИЛОКСИ АНАЛОГИ ПРОСТАМИДОВ

© 2019 г. Н. С. Востриков, И. Ф. Лобко, В. В. Лоза, М. С. Мифтахов*

ФГБУН «Уфимский Институт химии УФИЦ РАН» (УфИХ УФИЦ РАН),
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
**e-mail: bioreg@anrb.ru*

Поступила в редакцию 18 декабря 2018 г.
После доработки 20 декабря 2018 г.
Принята к публикации 21 декабря 2018 г.

Выдерживанием клопростенола в среде Ac_2O-Py с последующей водной обработкой промежуточного продукта исчерпывающего ацилирования получено 9,11,15-триацетоксипроизводное клопростенола. Последнее обработкой карбонилдиимидазолом превращено в C^1-ацилимидазолид, конденсацией которого с моноэтаноламином и удалением ацетатных защитных групп получен соответствующий карбоксамид клопростенола. Сходный этиламид клопростенола синтезирован реакцией метилового эфира клопростенола с водным этиламином.

Ключевые слова: простагландины, простамиды, Биматопрост, клопростенол, синтез, аналоги, антиглаукомная активность.

DOI: 10.1134/S0514749219040141

Простамиды – эндогенные липидные медиаторы [1] образуются по сходной с «арахидоновым каскадом» схеме [2], катализируемой циклооксигеназой-2 окислением эндоканнабиноида анандамида (этаноламид арахидоновой кислоты) [3, 4].

Важным стимулом в исследовании простамидов является открытие Биматопроста **1** – аналога простамида $F_{2\alpha}$, (этиламид простагландина $F_{2\alpha}$) [5]. В отличие от простамида $F_{2\alpha}$ Биматопрост проявил себя как мощный агонист рецепторов $PGF_{2\alpha}$, что

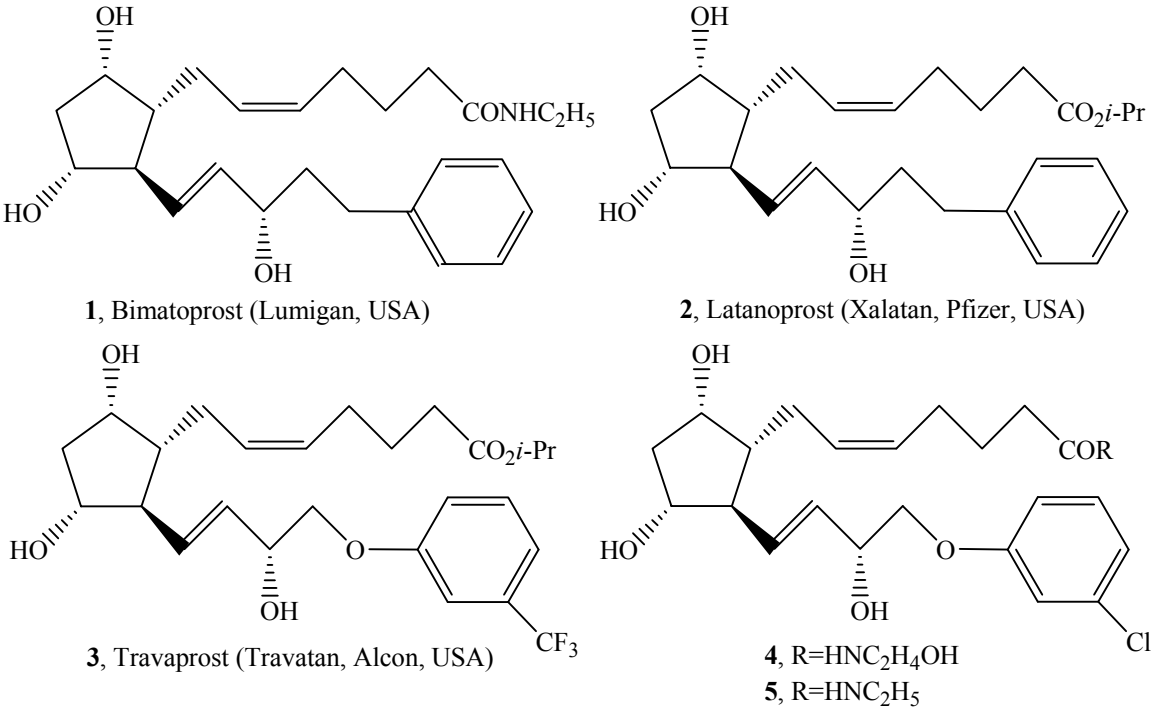
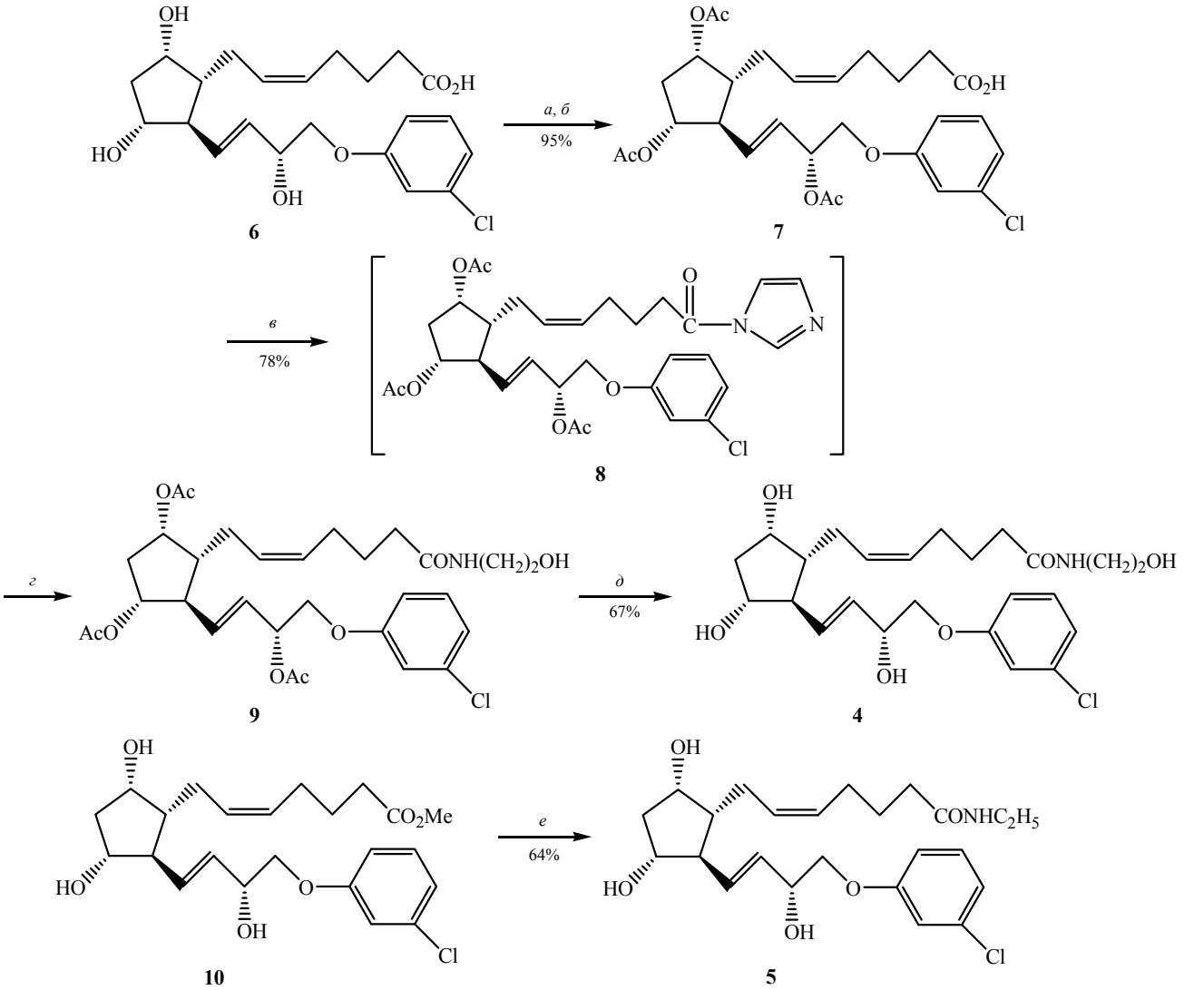


Рис. 1. Структуры некоторых используемых на практике ω-арильных аналогов $PGF_{2\alpha}$ **1–3** и соединений **4**, **5**.

Схема 1.



Реагенты и условия: (*а*) 20 экв Ac_2O, Py, DMAP, 8 ч; (*б*) H_2O; (*в*) CH_2Cl_2, 5 экв *N*,*N*-карбонилдиимидазола, 2 ч; (*г*) CH_2Cl_2, $H_2NCH_2CH_2OH$; (*д*) K_2CO_3, MeOH, 10 ч; (*е*) 70% водный $C_2H_5NH_2$, 4 дня.

открывало перспективы использования его в офтальмологии. К этому времени (первая декада 2000 г.) были известны препараты на основе ω-арильных производных F-типа простагландинов **2** и **3** (рис. 1) для лечения глаукомы [6–8]. Испытания биматопроста для этих целей дали очень хорошие результаты. Биматопрост сильно снижал внутриглазное давление усиливая отток внутриглазной жидкости. На его основе создан препарат Lumigan широко используемый в офтальмологии для лечения глаукомы и в косметологии для восстановления плешивых участков волосяного покрова головы и ускорения роста ресниц [1, 5].

Мы в плане поиска альтернативных Биматопросту структур синтезировали соединения **4** и **5** для последующего изучения их антиглаукомных свойств.

В синтезе целевых простагландинов **4** и **5** исходили из рацемического клопростенола **6** (схема 1). Для активации карбоксигруппы вначале клопростенол **6** превратили в триацетоксикислоту **7**, которую затем обрабатывали *N*,*N*-карбонилдиимидазолом, генерируя ацилимидазол **8**. Последний в *one-pot* реакции с этаноламином привел к триацетоксиамиду **9**. Ацетильные группы **9** селективно удаляли действием K_2CO_3 в MeOH и целевой простамид **4** очищали колоночной хроматографией на SiO_2. Аналог биматопроста **5** получен более коротким путем, выдерживанием метилового эфира клопростенола **10** в 70%-ном

водном растворе моноэтиламина в течение 4-х суток (схема 1).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре Shimadzu IR Prestige-21 в тонком слое или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на импульсных спектрометрах Bruker AM-300 [рабочая частота 300.13 (^{1}H) и 75 (^{13}C) МГц] и Bruker Avance-III 500 MHz [рабочая частота 500.13 (^{1}H) и 125.47 (^{13}C) МГц] в $CDCl_3$ или CD_3OD, внутренний стандарт – $CHCl_3$. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР) получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS–2010EV (Shimadzu) в режиме положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ и –3.5 кВ соответственно. Подвижная фаза ацетонитрил–вода (95:5), скорость потока 0.1 мл/мин. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil Sorbpolimer (Краснодар, Россия), в системах петролейный эфир (ПЭ)–этилацетат (ЭА) и хлороформ–метанол в различных пропорциях; пятна визуализировали анисовым альдегидом. Для колоночной хроматографии использовали Silica gel 60, 0.04–0.063 мм, производства Lancaster.

(±)-9α,11α,15α-Триацетокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5*Z*-,13*E*-простадиеновая кислота (7). К раствору 417 мг (0.98 ммоль) клопростенола **6** в 10 мл пиридина добавили 50 мг DMAP и 1.9 мл (20 ммоль) Ac_2O и массу перемешивали в течение 12 ч. Затем к реакционной массе добавили 5 мл воды и перемешивали 2 ч, пиридин упаривали и остаток после вакуумирования очищали на SiO_2. Получили 513 мг (95%) желтого маслообразного соединения **7** с R_f 0.65 ($CHCl_3$–MeOH, 10:1). Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.60–1.70 м (4H), 1.95–2.12 м (4H), 2.00 с (3H, CH_3), 2.05 с (3H, CH_3), 2.08 с (3H, CH_3), 2.30 т (2H, *J* 5.6 Гц, 2-H_2), 2.50–2.60 м (2H, 10-H_2), 4.00 м (2H, 16-H_2), 4.90 д.т (1H, *J* 4.2, 8.7 Гц, 15-H), 5.10 т (1H, *J* 4.9 Гц, 9-H), 5.30 м (2H, 11-H, 14-H), 5.60–5.75 м (3H, 13-H, 5-H, 6-H), 6.75 д.д (1H, *J* 2.0, 8.2 Гц, Ar), 6.90 д (1H, *J* 8.0 Гц, Ar), 7.18 т (1H, *J* 8.2 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 21.01, 21.09, 21.14 (3CH_3), 24.36 (C^3), 24.81 (C^4), 26.34 (C^7), 33.11 (C^2), 38.88 (C^{10}), 47.45 (C^{11}), 52.00 (C^8), 69.81 (C^{16}), 71.81 (C^{15}), 74.24 (C^9), 77.59 (C^{11}), 113.05, 115.13, 121.37, 127.13, 127.84, 129.90, 130.25, 134.47, 134.85, 159.11 (2CH=CH, Ar), 170.28, 170.44, 170.64 (3OAc), 175.35 (C^1).

Этаноламид (±)-9α,11α,15α-триацетокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5*Z*-,13*E*-простадиеновой кислоты (9). К раствору 473 мг (0.86 ммоль) триацетата **7** в 60 мл CH_2Cl_2 добавили 843 мг (5.2 ммоль) карбонилдиимидазола и раствор перемешивали 4 ч. Затем в реакционную массу добавили 0.32 мл (5.2 ммоль) этаноламина и перемешивали еще 8 ч. Раствор упаривали на роторном испарителе и остаток очищали на SiO_2. После очистки выделили 400 мг (78%) желтого маслообразного соединения **9** с R_f 0.5 ($CHCl_3$–MeOH, 10:1). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 756, 1036, 1243, 1374, 1535, 1690, 1730, 2934, 3336. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.60–1.80 м (6H), 2.01 с (3H, CH_3), 2.06 с (3H, CH_3), 2.10 с (3H, CH_3), 1.95–2.20 м (4H), 2.53 д.д.д (1H, *J* 5.6, 8.9, 14.1 Гц, 2-H), 2.60 д.т (1H, *J* 7.4, 14,4 Гц, 2-H), 3.40 м (2H, 10-H_2), 3.65 д.д (2H, *J* 7.7, 8.1 Гц, CH_2-N), 3.70 т (2H, *J* 8.1 Гц, 8-H, 12-H), 4.02 д.д (1H, *J* 4.3, 10.2 Гц, 16-H), 4.06 д.д (1H, *J* 6.2, 10.2 Гц, 16-H), 4.48 д.д (1H, *J* 7.7, 8.1 Гц, CH_2OH), 4.92 т.д (1H, *J* 4.3, 8.7 Гц, 15-H), 5.03 уш.с (1H, OH), 5.10 т (1H, *J* 4.7 Гц, 9-H), 5.32 д.д (1H, *J* 5.8, 10.3 Гц, 5-H, 6-H), 5.33 т.д (2H, *J* 5.8, 10.3 Гц, 6-H), 5.58 к (1H, *J* 5.3 Гц, 11-H), 5.65–5.75 м (2H, 13-H, 14-H), 6.10 уш.с (1H, NH), 6.78 д.д (1H, *J* 2.2, 8.1 Гц), 6.90 т (1H *J* 2.1), 6.95 т (1H, *J* 2.1) 7.20 т (1H, *J* 8.1, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.10, 21.22, 21.32 (3CH_3), 24.86 (C^2), 25.39 (C^4), 26.66 (C^7), 35.84 (C^8), 38.98 (CH_2–N), 42.53 (C^{10}), 62,62 (CH_2OH), 69.30 (C^{16}), 71.89 (C^{15}), 73.37 (C^9), 77.62 (C^{11}), 113.17, 115.25, 121.51, 127.21, 127.87, 130.28, 130.38, 134.49, 134.97, 159.05 (2CH=CH, Ar), 165.00 (C^1), 170.37, 170.63, 170.69 (3 OAc). Масс-спектр, ESI, *m/z* ($I_{отн}$, %): 594 $[M + H]^+$ (5%); 628 $[M + Cl]^-$ (100%).

Этаноламид (±)-9α,11α,15α-тригидрокси-16-3-хлорфенокси-17,18,19,20-тетранор-5*Z*-,13*E*-простадиеновой кислоты (4). К раствору 400 мг (0.673 ммоль) триацетата **9** в 20 мл MeOH добавили 552 мг (4 ммоль) K_2CO_3 и перемешивали в течение 12 ч, затем реакционную массу упаривали на роторном испарителе и очищали на SiO_2. После очистки выделили 211 мг (67%) светло-желтого маслообразного соединения **4** с R_f 0.2 ($CHCl_3$–MeOH, 10:1). Спектр ЯМР ^{1}H (300 МГц, CD_3OD), δ, м.д.: 1.40–1.70 м (4H), 2.00–2.50 м (8H), 3.25 т (2H, *J* 5.7 Гц, CH_2-N), 3.30 м (1H, 12-H), 3.55 т (2H, *J* 5.7 Гц, CH_2-O), 3.80–4.00 м (3H, 15-H, 16-H_2), 4.10 м (1H, 9-H), 4.45 м (1H, 11-H), 5.30 м (1H) и 5.50 м (1H) (CH=CH), 5.70 м (2H, CH=CH), 6.80–7.00 м (3H, Ar), 7.22 т (1H, *J* 8.1 Гц, Ar). Спектр

ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ, м.д.: 26.28 (C^3), 26.95 (C^4), 27.81 (C^7), 36.62 (C^2) 42.97 (C^{10}), 44.40 (CH_2-N), 50.70 (C^8), 56.10 (C^{12}), 61.68 (CH_2OH), 71.81 (C^{15}), 72.23 (C^9), 73.41 (C^{16}), 77.74 (C^{11}), 114.23, 116.18, 121.97, 130.36, 130.47, 131.60, 132.14, 135.83, 135.93, 161.26 (2CH=CH, Ar), 176.48 (C^1). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 468 $[M + H]^+$ (100%); 502 $[M + Cl]^-$ (100%).

Метиловый эфир (±)-9α,11α,15α-тригидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5*Z*-,13*E*-простадиеновой кислоты (10). К раствору 7.50 г (17.65 ммоль) клопростенола **6** в 150 мл ацетона добавляли 5.02 г (36.3 ммоль) свежепрокаленного K_2CO_3 и смесь перемешивали 2 ч при 20°C. Затем к реакционной массе добавили 26.5 мл (363 ммоль) MeI и смесь перемешивали в течение 20 ч и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 100 мл H_2O, экстрагировали $CHCl_3$ (10 порций по 50 мл), сушили $MgSO_4$, экстракт упаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2. После очистки выделили 5.98 г (77%) светло-желтого воскоподобного эфира **10** с R_f 0.35 ($CHCl_3$–MeOH, 20:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3384, 2932, 1734, 1595, 1580, 1479, 1436, 1248, 1231, 1034. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.40–1.80 м (4H), 2.00–2.40 м (8H), 2.80 уш.с (3H, 3OH), 3.65 с (3H, OCH_3), 3.80–4.00 м (3H, CH_2O, 15-H), 4.20 м (1H), 4.50 м (2H, 9-H, 11-H), 5.35 м (2H, CH=CH), 6.85 д.д (1H, *J* 1.3 Гц, *J* 8.0 Гц), 6.90 м (2H), 7.20 т (1H, *J* 2.5 Гц, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 24.72 (C^3), 25.32 (C^7), 26.55 (C^4), 33.37 (C^2), 42.78 (C^{10}), 49.75 (C^8), 51.62 (OMe), 55.43 (C^{12}), 70.97 (C^{15}), 71.84 (C^{16}), 72.19 (C^9), 77.28 (C^{11}), 113.06, 115.04, 121.17, 130.28, 134.80, 159.31 (*м*-Cl-Ph), 129.05 (C^6), 129.56 (C^5), 130.28 (C^{13}), 135.59 (C^{14}), 174.46 (CO_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 461 $[M + Na]^+$ (100%).

Этиламид (±)-9α,11α,15α-тригидрокси-16-(3-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор-5*Z*-,13*E*-простадиеновой кислоты (5). Смесь 145 мг (0.33 ммоль) метилового эфира клопростенола **10** в 15 мл 70%-ного водного раствора моноэтиламина перемешивали 4 дня. Затем реакционную массу упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2. Получили 98 мг (64%) желтого воскообразного амида **5** с R_f 0.25 ($CHCl_3$–MeOH, 10:1). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3293, 2925, 1647, 1635, 1576, 1457, 1284, 1249, 1231, 1033, 971, 767, 681. Спектр ЯМР ^{1}H (300 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.10 т (3H, *J* 7.0 Гц, CH_3), 1.6 м (1H), 1.70 м (2H), 1.80 м (1H), 2.00–2.50 м (8H), 2.75 уш.с (3H, 3OH), 3.25 м (2H, N-CH_2), 3.85–4.20 м (3H, 15-H, 16-H_2), 4.15 м (1H, 9-H), 4.50 м (1H, 11-H), 5.30–5.40 м (2H, 5-H, 6-H), 5.23 д.д (1H, *J* 8.3, 15.4 Гц, 14-H), 5.65 д.д (1H, *J* 5.7, 15.4 Гц, 13-H), 5.85 уш.с (1H, NH), 6.80 д (1H, Ar, *J* 7.7 Гц), 6.90 м (2H, Ar), 7.15 т (1H, Ar, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.70 (CH_3), 25.35 (C^3), 25.59 (C^7), 26.64 (C^4), 34.41 (C^2), 35.17 (CH_2-NH), 42.91 (C^{10}), 50.15 (C^8), 55.48 (C^{12}), 70.75 (C^{15}), 71.93 (C^{16}), 72.35 (C^9), 77.56 (C^{11}), 113.08, 115.06, 121.12, 130.14, 134.74, 159.34 (Ar), 129.05 (C^6), 129.62 (C^5), 130.24 (C^{13}), 135.19 (C^{14}), 173.53 (CO_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 486 $[M + Cl]^-$ (100%), 452 $[M + H]^+$ (100%).

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме АААА-А17-117011910032-4 госзадания при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-53-00011 Бел_а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Woodward D.F., Wang J.W., Poloso N.Z. *Pharm. Rev.* **2013**, *65*, 1135.
2. Collinz P.W., Djuric S.W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533.
3. Kozak K.R., Morrow B.C., Wang L.H., Ma L.H., Weinander R., Jakobsson P.J., Marnett L. *J. Biol. Chem*. **2002**, *277*, 44877.
4. Shelnut E.L., Nikas S.P., Finnegan D.F., Chiang N., Serhan C.N. *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56*, 1411.
5. Drugs of the Future. **2001**, *26*, 433.
6. Resul B., Stjernschantz J., No K., Liljebris C., Selen Y., Astin M., Karlsson M., Bito L.Z. *J. Med. Chem*. **1993**, *36*, 243.
7. Dams I., Chodynski M., Krupa M., Pietraszek A., Zezula M., Cmoch P., Kosinska M., Kutner A. *Chirality*. **2013**, *25*, 170.
8. Holes C., Sandkurl D., Rother D., Kroutil W., Pictriszka Z. *Chem. Cat. Chem*. **2015**, *7*, 3125.

ω-Aryloxy Analogues of Prostamides

N. S. Vostrikov, I. F. Lobko, V. V. Loza, and M. S. Miftahov*

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
**e-mail: bioreg@anrb.ru*

Received December 18, 2018
Revised December 20, 2018
Accepted December 21, 2018

Sequental treatment of cloprostenol with Ac_2O-Py followed by water yielded 9,11,15-triacetoxy derivative of cloprostenol. The latter was reacted with carbonyldiimidazole to give C^1-acylimidazole, by condensation of which with the ethyl and monoethanolamines and removal of acetate protective groups, the corresponding carboxamides of cloprostenol were obtained. Similar ethylamide of cloprostenol were synthesized by treatment of methyl ester of cloprostenol in aqueos H_2NEt.

Keywords: prostaglandins, prostamides, Bimatoprost, cloprostenol, synthesis, analogs, antiglaucoma activity