



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz
anerkannt nach dem Abkommen über die
gegenseitige Anerkennung von Urheber-
scheinen und anderen Schutzdokumenten
für Erfindungen vom 18.12.1976

(19) **DD** (11) **230 244 A3**

4(51) C 07 C 177/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP C 07 C / 237 746 7	(22)	26.02.82	(45)	27.11.85
(31)	PV1725-81	(32)	09.03.81	(33)	CS

(71)	Vysoka skola chemicko-technologicka, Praha 6, Suchbatarova 5, CS
(72)	Stanek, Jan; Eichler, Pavel; Capek, Antonin; Dolansky, Vladimir; Vesely, Ivan; Stibor, Ivan; Mostecky, Jiri, Prof. Dr. sc.; Jezek, Karel, Dr.; Votava, Vladimir; Cerny, Miloslav, CS

(89) siehe (31), (33)

(54) Verfahren für die Herstellung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und seinen analogen Verbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und seines Analogons und löst die Frage der Arbeitsintensität und der Reinheit des Endprodukts. Ihr Wesen besteht darin, daß auf das Lactol oder sein C_{15} -Epimer ein Ylid in einer Lösung polarer wasserfreier Lösungsmittel einwirkt und das Biacetal des Prostaglandins oder seines C_{15} -Epimeren entsteht, aus dem das erforderliche Produkt ohne Isolierung mit 0,2 bis 2 n Oxalsäurelösung oder nach Isolierung mit einem Kationenaustauscher in einem Milieu von Wasser mit 10 bis 80 Masse-% eines Alkohols mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bei einer Temperatur von 20 bis 80 °C freigesetzt wird. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und seine Analoga sind biologisch aktive Substanzen und werden in der Humanmedizin und der Veterinärmedizin verwendet.

МКИ³ : С 07 С 177/00

А 61 К 31/557

Станек Ян инж., к.н., Прага, Эйхлер Павел инж., Мелник,
Чапек Антонин инж., Долански Владимир инж., к.н., Нера-
товице, Веселы Иван инж., к.н., Прага, Стибор Иван инж.,
к.н., Розтоки, Мостецки Йиржи проф., инж., д-р н., Йе-
жек Карел д-р, к.н., Вотавы Владимир инж., Прага, Черны
Милослав инж., Нератовице

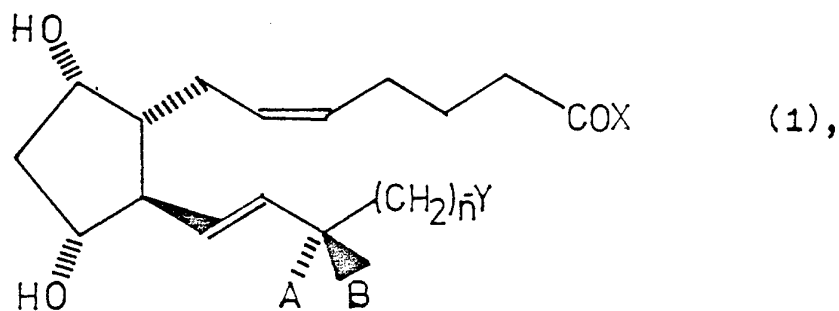
Способ изготовления простагландина $F_2\alpha$ и его аналога

Заявлено 09.03.81

(PV 1725-81)

Авторское свидетельство : 229 064

Изобретение касается способа изготовления проста-
гландина $F_2\alpha$ и его аналога общей формулы 1



где Y означает алкил или алкенил с 1-6 атомами углерода, возможно содержащих 1-4 атома фтора или фенокси-группу, возможно замещенную 1-3 атомами из группы: фтор, хлор или трифторметил или алкокси-группу, содержащую 1-3 атома углерода в алкильной группе,

X означает гидроксильную группу или OR группу, где

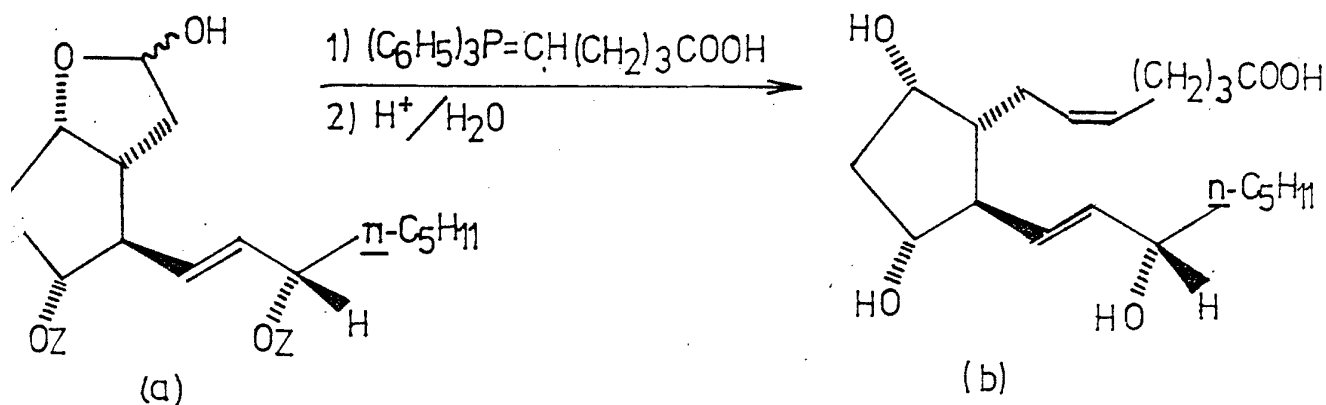
R означает алкил, содержащий 1-3 атома углерода

A - гидроксильная группа или водород,

B - водород или гидроксильная группа, причем действует то, что если A - гидроксильная группа, то B - водород, а если A - водород, то B - гидроксильная группа, а

n = 1 - 6.

У большинства известных способов изготовления простагландинов, группы биологически активных веществ, особенно в ряде F₂^α, в последних ступенях многоступенчатого синтеза используется лактолдид формулы (а), который имеет гидроксильные группы, защищенные в форме эфира, ацетала или триалкилсилилпроизводного; чаще всего в форме тетрагидропираноксида, согласно следующей схеме :



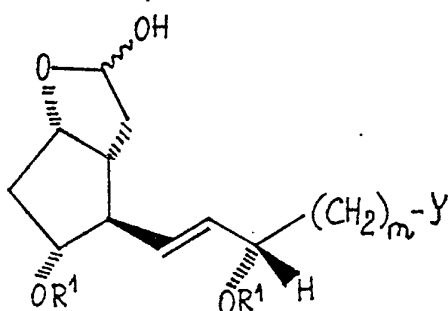
(Z означает эфир, ацеталь, триалкилсилилпроизводное, чаще всего тетрагидропиранил).

Требуемые производные простагландина F₂^α и его аналога приготавливаются из этого вещества реакцией Виттинга, то-есть реакцией с "илидом" формулы (C₆H₅)₃P = CH(CH₂)₃COOH и после последующего удаления защитных групп в кислой среде обычно при помощи хроматографии изолируется продукт упомянутой формулы (b).

Недостатком этих способов является то, что удаление тетрагидропиранильных групп производится разбавленной уксусной кислотой при повышенной температуре, длится несколько часов, причем требуемый продукт загрязнен поликонденсатами, возникающими из освобожденных защитных групп. Далее, применяемая уксусная кислота довольно трудно удаляется из реакционной смеси и вызывает затруднение при последующей хроматографической очистке продукта. Этот факт значительно повышает трудоемкость целой операции и понижает выход продукта.

На эти известные методы навязывает способ согласно изобретению, которое устраняет недостатки до сих пор известных методов.

Сущность способа изготовления простагландина F_2^u и его аналог использует для синтеза легко и выгодно доступный бисацеталь лактолддиола общей формулы II



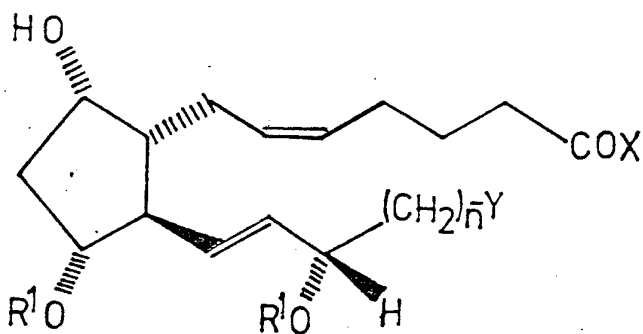
(II)

где n и Y имеют вышеуказанное значение, а R^1 означает $R^3C_6H_4CHOR^2$ группу, где R^2 означает алкил с 1-4 атомами углерода, а R^3 означает водород, алкил или алкоксил с 1-2 атомами углерода, или его C-15 эпимер (простагландиновая нумерация).

При реакции бисацетала общей формулы II с "Илидом" общей формулы III



где X имеет вышеуказанное значение, в растворе полярных безводородных растворителей на гидроксильных группах образуется защищенное производное общей формулы IV



где R^1 , X, Y, n имеют вышеуказанное значение, или его C-15 эписмер (простагландиновая нумерация).

Защитная группа R^1 легко удаляется уже при разложении реакционной смеси 0,4 - 2 N раствором щавелевой кислоты или при несколькоминутном встряхивании реакционной смеси с сильноокислым катионитом в среде воды с 10 - 80 масс. % спирта с 1-4 атомами углерода при температуре 20-80°C.

Этот метод значительно упрощает выделение требуемого продукта общей формулы 1, причем выхода и чистота продукта являются более высокими.

Указанные примеры исполнения только представляют, а ни в коем случае не ограничивают предмет изобретения.

Пример 1

(1 α (Z), 2 β (1E, 3S⁺), 3 α , 5 α)-(±)-7-{2-4-(3-хлорфенокси)-3-гидрокси-1-бутенил}-3,5-дигидроксициклопентил}-5-гептоновая кислота общей формулы 1, где A=OH, B=H, X=OH, Y = O-C₆H₄-mCl, n = 1). К раствору 4,7 г трифенил-(4-карбонсифутил)фосфонииумбромида в 20 мл диметилсульфоксида в течение 20 минут было добавлено 12 мл 1,77 M раствора диметилсульфоксиднатрия в диметилсульфоксиде и возникшая реакционная смесь перемешивалась в течение 15 минут при температуре помещения. Потом было добавлено 2 г (3,5 миллимоля) лактола общей формулы II, где $R^1 = C_6H_5CH_2OSCH_3$, Y = O-C₆H₄-mCl, n = 1, растворенного в 35 мл диметилсульфоксида и 7 мл бензина. После 3х часового перемешивания при температуре 25 ± 5°C реакционная смесь разлагалась 35 мл воды и добавлением концентрированного раствора щавелевой кислоты pH смеси был доведен до значения 1,5 - 2. Кислый раствор перемешивался в течение 30 минут,

экстрагировался 4 раза 50 мл этилацетата, соединенные органические слои промывались 50 мл насыщенного раствора поваренной соли, растворители отпаривались и дистилляционный остаток растворялся в 10 мл бензола, раствор опять промывался насыщенным раствором поваренной соли, высушивался сульфатом магния и растворители отдистилловывались в вакууме. При хроматографировании дистилляционного остатка (3,7 г) было получено 0,9 г продукта, физико-химические константы которого совпадают со стандартом.

Пример 2

/1 α /Z/, 2 β /1E, 3S⁺), 3 α , 5 α /-(\pm)-7-{2 -/3-гидрокси-1-октенил/-3,5-дигидроксициклопентил}-5-гептеновая кислота общей формулы 1, A = OH, B = H, X = OH, Y = CH₃, n = 4. К раствору 2,35 г трифенил-(4-карбоксивбутил)фосфониумбромида в 10 мл диметилсульфоксида было добавлено в течение 25 минут 4,8 мл 1,77 М раствора диметилсульфоксиднатрия в диметилсульфоксиде при температуре помещения. К возникшему таким образом раствору илида было добавлено 1,72 г (2,5 миллимоля) лактола общей формулы II, где Y = n-C₅H₁₁, R¹ = C₆H₅CHOC₃H₇, n = 0, в 8 мл диметилсульфоксида и 2 мл бензола. После такой же обработки, как в примере 1, было получено 0,53 г продукта, спектральные характеристики которого соответствуют предложенной структуре.

Пример 3

/1 α /Z), 2 β (1E, 3S⁺), 3 α , 5 α /-(\pm)-7-{2 -7,7-дифтор-3-гидрокси-8-метил-5-окса-1,8-нонадиенил-3,5-дигидроксициклопентил}-5-гептеноат метиловый общей формулы 1, где A = OH, B = H, X = OCH₃, Y = OCH₂CF₂C(CH₃) = CH₂, n = 1.

К раствору 2,40 г трифенил-4-метоксикарбонилбутил)фосфониумбромида, растворенного в 12 мл диметилсульфоксида, было добавлено 4,8 мл 1,77 М раствора диметилсульфоксиднатрия в диметилсульфоксиде в течение 15 минут и раствор перемешивался еще в течение 20 минут при температуре 25 ± 5°C. Потом к реакционной смеси было добав-

лено 1,59 г (2,5 миллимоля) лактола общей формулы II, где $Y = OCH_2CF_2C$, $(CH_3) = CH_2$, $R^1 = CH_3OC_6H_4SNOCH_3$, $n = 1$, растворенного в 8 мл диметилсульфоксида. После аналогичного процесса и обработки, как в примере 1, было получено 0,49 г продукта в виде масла. Спектральная характеристика соответствует предложенной структуре.

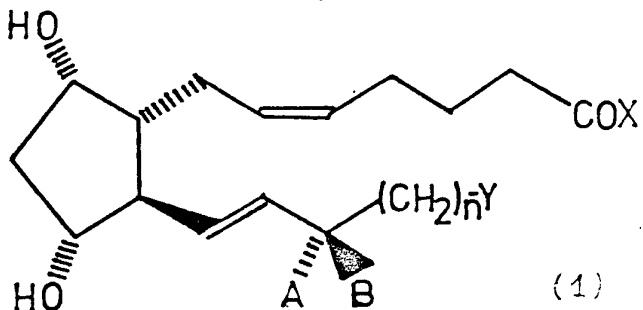
П р и м е р 4

Процесс повторяется как в примере 1. После реакции с илидом производится окисление щавелевой кислотой до pH 3 - 4 и реакционная смесь обрабатывается без дальнейшего перемешивания, результатом является защищенное производное формулы 1. Удаление защитных групп производится 15-минутным перемешиванием сырого продукта в 50 мл 80 % объемных водного метанола в присутствии 2 г Довекса 50 в H⁽⁺⁾ цикле.

После отфильтровывания ионообменной смолы реакционная смесь отпаривается досуха и возникший продукт очищается хроматографически.

Ф о р м у л а и в о б р е т е н и я

1. Способ производства простагландина E_2 и его аналога, общей формулы 1



где Y означает алкил или алкенил с 1-6 атомами углерода, возможно содержащих 1-4 атома фтора или феноксигруппу, возможно замещенную 1-3 атомами из группы: фтор, хлор или трифторметил или алкоксигруппу, содержащую 1-3 атома углерода в цепи,

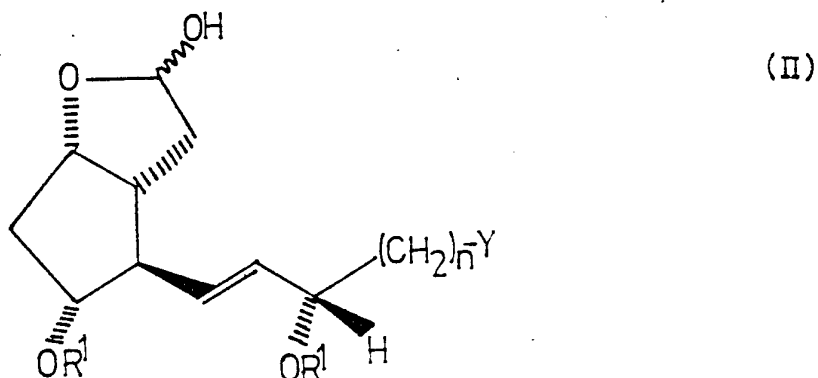
X означает гидроксильную группу или OR группу, где R означает алкил, содержащий 1-3 атома углерода,

A означает гидроксильную группу или водород,

B - водород или гидроксильная группа, причем действует то, что если A - гидроксильная группа, то B - водород, а если A - водород, то B - гидроксильная группа, а

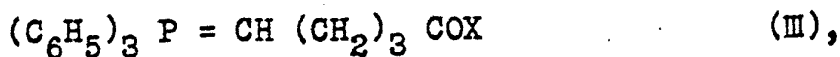
n = 0 - 6.

отличающийся тем, что на лактол общей формулы II

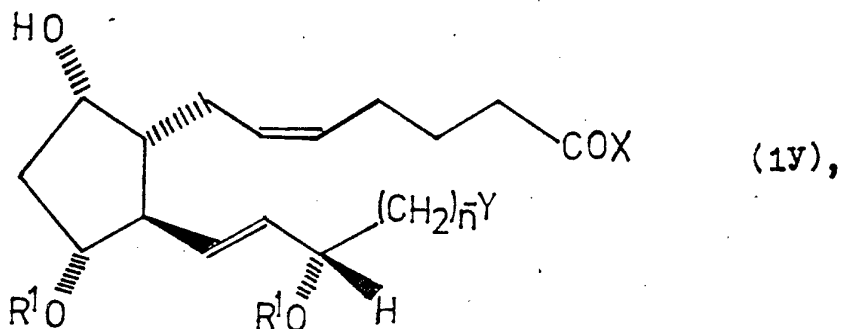


где Y и n имеют вышеуказанные значения и R^1 означает $R^3C_6H_4CHOR^2$ группу, где

R^2 означает алкил с 1-4 атомами углерода, а
 R^3 означает водород, алкил или алкоксил с 1-2 ато-
мами углерода, или его C-15 эпимер
действуют "илидом" общей формулы III



где X имеет вышеуказанное значение,
в растворе полярных безводородных растворителей и
образуется биацеталь простагландина общей формулы IV



где R_1 , X, Y, n имеют вышеуказанное значение, или
его C-15 эпимер, из которого требуемый продукт общей
формулы 1 освобождается без изоляции 0,4 - 2N раст-
вором щавелевой кислоты или после изоляции катиони -
том в среде воды с 10 - 80 масс. % спирта с 1-4 ато-
мами углерода при температуре 20 - 80°C.

2. Способ согласно пункту 1, отличающийся тем, что в ка-
честве полярного безводородного растворителя исполь-
зуется диметилсульфоксид.