



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

253326

(II) (B1)

(22) Přihlášeno 20 03 86

(21) PV 1973-86

(40) Zveřejněno 12 03 87

(45) Vydáno 15 06 88

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 177/00

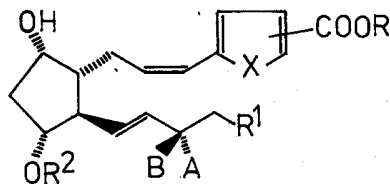
(75)

Autor vynálezu

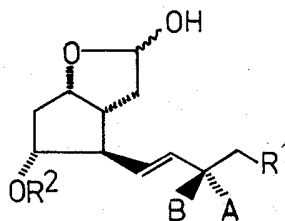
KOZMÍK VÁCLAV ing., GOTTWALDOV, DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc.,
PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc., KUBELKA VLADIMÍR RNDr. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA, VESELÝ IVAN ing. CSc.,
ŽÁK BOHUMIL ing., NERATOVICE

(54) Analoga prostaglandinu $F_2\alpha$

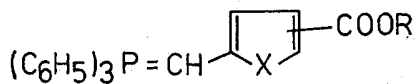
Analoga prostaglandinu $F_2\alpha$ obecného vzorce I, kde X značí atom kyslíku nebo síry a substituent COOR je v poloze 2 nebo 3, R značí vodík, methyl nebo ethyl, R^1 značí n-butyl, 3-chlorfenoxyl-, nebo 3-trifluormethylfenoxyskupinu, R^2 značí vodík nebo tetrahydropyran-2-yl, A značí hydroxylovou skupinu nebo OR^2 a B značí vodík nebo A+B společně dohromady značí OCH_2CH_2O skupinu, mají potenciální možnost využití ve veterinární a humánní medicíně. Jejich způsob výroby například spočívá v tom, že se k 2 až 4 molárnímu přebytku k in situ připraveného ylidu obecného vzorce III, kde X a R mají vpředu uvedený význam, v prostředí tetrahydrofuranu nebo 1,2-dimethoxymethanu přidá při teplotě 20 ± 10 °C roztok laktolu obecného vzorce II ve výše uvedeném rozpouštědle, načež se po proběhnutí olefinací reakce k reakční směsi postupně přidá vodný roztok chloridu sodného a hydrogensíranu sodného, poté se z organické fáze izoluje přímo produkt obecného vzorce I, nebo až po působení kyselých reagujících činidel.



(I)



(II)



(III)

Vynález se týká analogu prostaglandinu obecného vzorce I, kde X značí atom kyslíku nebo síry a substituent COOR je v poloze 2 nebo 3, R značí vodík, methyl nebo ethyl, R^1 značí n-butyl, 3-chlorfenoxi nebo 3-trifluormethylfenoxyskupinu, A značí hydroxylovou skupinu nebo OR^2 , B značí vodík nebo A+B společně dohromady značí OCH_2CH_2O skupinu, R^2 značí vodík nebo tetrahydropyran-2-yl.

Sloučeniny obecného vzorce I představují novou skupinu analogů prostaglandinu F_2 . Ze známého stavu techniky (Chem. Eng. News 1982, No 33, str. 30; Kontakte (Merck Darmstadt) 1093 (2), str. 27 a 1984 (2), str. 50; Angew. Chem. 95, 782 (1983); Angew. Chem. 95, 854 (1984) je možné u sloučenin obecného vzorce I předpokládat zvýšenou stabilitu i terapeutickou účinnost.

Předmětem vynálezu je současně i způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I. Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se k in situ připravenému ylidu obecného vzorce III, kde R a X mají vpředu uvedený význam, v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu nebo 1,2-dimethoxyetanu v inertní dusíkové nebo argonové atmosféře přidá při teplotě 20 \pm 10 °C laktol obecného vzorce II, kde R^1 , R^2 , A, B mají vpředu uvedený význam, přičemž molární poměr sloučenin obecného vzorce III:II je 4 až 2:1.

Ylid obecného vzorce III se připravuje z odpovídajícího trifenylfosfonium halogenidu působením báze s výhodou terc.-butylátu draselného. Průběh olefinační reakce je možné sledovat pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po ukončení reakce, obvykle za 2 až 24 hodin, se reakční směs rozloží postupně vodným roztokem chloridu sodného a hydrogensíranu sodného. Organická fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje výše uvedeným rozpouštědlem. Ze spojených organických podílů po vysušení anorganickým sušidlem jako je například bezvodý síran sodný nebo hořečnatý a odpaření rozpouštědla získaný destilační zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu s výhodou v systému benzen-ethylacetát.

V případě, že při olefinační reakci byl použit laktol obecného vzorce II, kde $R^2 + H$ a A+B společně značí OCH_2CH_2O , získá se žádaný produkt obecného vzorce I. V ostatních případech, kdy R^2 značí tetrahydropyran-2-yl a A značí OR^2 skupinu, provede se odstranění chránící skupiny působením kyselých reagujících činidel. S výhodou se tato deprotektace provádí pomocí kyselého iontoměničce v H^+ cyklu jako Dowex 50 v prostředí aceton-methanol-voda při teplotě 15 až 35 °C. Po oddělení iontoměničce se provede známým postupem extrakce produktu organickým rozpouštědlem spojená s následujícím chromatografickým čištěním a získá se ve vysokém výtěžku produkt obecného vzorce I, kde R=H a A značí hydroxylovou skupinu.

Způsob podle vynálezu nevyžaduje nákladná zařízení, používá snadno dostupných reakčních činidel a bez potíží lze provádět ve větších kvantech. Z hlediska bezpečnosti práce i ochrany životního prostředí, zvláště odpadních vod, je plně vyhovující, takže náklady na likvidaci odpadů jsou minimální.

Vynález je demonstrován na několika konkrétních příkladech, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 1

K suspenzi 1,34 g (2-methoxykarbonyl-5-furyl-methyl)trifenylfosfonium chloridu (t.t. 219 až 221 °C) v 9 ml bezvodého tetrahydrofuranu (dusíková atmosféra) bylo při teplotě 10 až 15 °C přidáno po kapkách 2,1 ml 1,477 M roztoku terc.-butanolátu draselného v tetrahydrofuranu. Po 30 minutách bylo k vzniklému ylidu přidáno 411 mg laktolu obecného vzorce II (kde $R^1 = 3$ -chlorfenoxi, B=H, A= OR^2 , $R^2 =$ tetrahydropyran-2-yl) v 5 ml tetrahydrofuranu. Po 5 hodinách míchání při teplotě 20 až 25 °C (průběh reakce sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu) bylo k reakční směsi postupně přidáno 0,85 ml vody, 2,6 ml nasyceného roztoku kuchyňské soli a nakonec 0,45 ml 4 M roztoku hydrogensíranu sodného. Organická vrstva byla oddělena a vodná extrahována 3x 10 ml výše uvedeného rozpouštědla. Spojené extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým, rozpouštědla odpařena a destilační zbytek (2,01 g) byl chromatografován na sloupci

silikagelu (eluens benzenethylacetát, 4:1). Bylo získáno 466 mg (91,2 %) olejovitého, nažloutlého produktu I, kde R^1 , R^2 , A, B mají výše uvedený význam, X značí kyslík a R značí CH_3 skupinu.

Hmotnostní spektrum (m/z, % rel. int.): 85 (100), 71 (98), 57 (95), 41 (80), 155 (30), 229 (17), 139 (15), 267 (10), 267 (10), 295 (5), 384 (6). Infračervené spektrum obsahuje pásy ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 3 600, 3 500, 2 950, 1 720, 1 595, 1 505.

P ř í k l a d 2

Směs 209,3 mg sloučeniny obecného vzorce I, z příkladu 1, 6 ml acetonu, 3 ml methanolu, 2,5 ml vody a 500 mg-Dowexu 50 v H^+ cyklu bylo mícháno při teplotě místnosti 24 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu. Odsátý iontoměnič byl promyt 2x 3 ml směsí aceton-voda (7:3), ze spojených podílů byla organická rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku, destilační zbytek (vodná fáze) extrahován 5x 5 ml ethylacetátu, spojené organické podíly vysušeny síranem hořečnatým, rozpouštědla odpařena a z destilačního zbytku (154 mg) bylo pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (eluens benzen-kyselina octová-methanol v objemovém poměru 16:1:1) získáno 128 mg (86 %) produktu obecného vzorce I, kde R značí methyl, R^1 značí 3-chlorfenoxi, B značí vodík, A značí hydroxylovou skupinu a X značí kyslík.

Hmotnostní spektrum (m/z, % rel. int.): 43 (100), 165 (88), 105 (58), 139 (54), 321 (20); $M^+ = 462$ (12,5), $M^+ - H_2O = 444$ (1,5), $M^+ - 2 H_2O = 426$ (1), $M^+ - 3 H_2O = 408$ (0,5).

Infračervené spektrum obsahuje pásy ($CHCl_3$): 3 600, 3 429, 3 010, 2 940, 1 720, 1 600, 1 505/ cm^{-1}).

P ř í k l a d 3

K roztoku ylidu (argonová atmosféra) obecného vzorce III, kde R značí methyl, X značí kyslík, připraveného z 1,11 g (3-methoxy-karbonyl-5-furylmethyl)trifenylfosfonium chloridu, t.t. 162 až 172 °C, v 8 ml tetrahydrofuranu a 1,7 ml 1,477 M roztoku terc.-butanolátu draselného (bylo přidáno 339 mg laktolu obecného vzorce II, kde R^1 značí 3-chlorfenoxi, R^2 značí tetrahydropyran-2-yl, B=H, A=OR²), rozpuštěného ve 4 ml tetrahydrofuranu za míchání při teplotě místnosti. Po 24 hodinách byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1 a získáno 214 mg produktu obecného vzorce I, kde R, R^1 , R^2 , B, A, X mají shora uvedený význam, jehož hmotnostní spektrum obsahuje iontové druhy (m/z, % rel. int.): 85 (100), 71 (36), 41 (15), 177 (4), 265 (4), 163 (3), 304 (3), 251 (2), 407 (1), 226 (1).

Infračervené spektrum obsahuje pásy ($CHCl_3$) při (cm^{-1}): 3 600, 3 480, 3 020, 2 960, 1 720, 1 600, 1 480.

P ř í k l a d 4

Ze směsi 327 mg sloučeniny obecného vzorce I z příkladu 3, 8,5 ml acetonu, 3 ml methanolu, 3,5 ml vody a 800 mg Dowexu 50 v H^+ cyklu byl po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti opět odsát iontoměnič, promyt 2x 3 ml směsí aceton-voda (7:3) a ze spojených podílů bylo organické rozpouštědlo odsáto za sníženého tlaku. Po analogickém zpracování reakční směsi jako v příkladu 2 bylo získáno 167 mg (69,9 %) produktu obecného vzorce I, kde R značí methyl, R^1 značí 3-chlorfenoxi, $R^2=B=H$, A=OH, ve formě nažloutlého oleje, jehož hmotnostní spektrum obsahuje iontové druhy (m/z, % rel. int.): 137 (100), 79 (80), 91 (71), 111 (68), 181 (24), 163 (29), 322 (8), 278 (6), 304 (3), 250 (3), 209 (3).

Infračervené spektrum ($CHCl_3$) obsahuje pásy (cm^{-1}): 3 600, 3 410, 3 010, 2 940, 1 720, 1 600, 1 480.

P ř í k l a d 5

K roztoku ylidu obecného vzorce III, připraveného in situ z 1,56 g (3-ethoxykarbonyl-5-thienylmethyl)trifenylfosfonium chloridu, t.t. 212 až 218 °C, v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 2,25 ml 1,477 M roztoku terc.-butanolátu draselného, bylo za míchání při teplotě místnosti přidáno 385 mg laktolu obecného vzorce II (kde $R^1 = n-C_4H_9-$, $B=H$, $A=OR^2$, R^2 =tetrahydropyran-2-yl). Po 24 hodinách míchání při teplotě 22 až 25 °C byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 286 mg (55 %) světle nažloutlého oleje sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , B, A, R^2 mají shora uvedený význam a R značí C_2H_5 , X značí atom síry.

Infračervené spektrum ($CHCl_3$) obsahuje pásy (cm^{-1}): 3 600, 3 380, 3 010, 2 940, 1 710, 1 550, 1 515.

P ř í k l a d 6

K roztoku ylidu obecného vzorce III připraveného z 1,1 g (2-karboxy-5-thienylmethyl)trifenylfosfonium chloridu v 10 ml 1,2-dimethoxyethanu a 3,5 ml 1,477 M roztoku terc.-butanolátu draselného, bylo přidáno při teplotě místnosti (atmosféra dusíku) 289 mg laktolu obecného vzorce II, kde $R^1 = n-C_4H_9-$, $B=H$, $A=OR^2$, R^2 = tetrahydropyran-2-yl. Po 8 hodinách míchání při výše uvedené teplotě byla reakční směs zpracována jako v příkladu 5. Bylo získáno 268 mg produktu obecného vzorce I, kde R značí H, X značí atom síry a R^1 , R^2 , A, B mají shora uvedený význam. V infračerveném spektru ($CHCl_3$) byly nalezeny pásy (cm^{-1}): 3 600, 3 450, 3 010, 2 940, 1 680, 1 530.

P ř í k l a d 7

K roztoku 2,1 milimolu ylidu obecného vzorce III, kde R značí methyl, X značí atom kyslíku, připraveného z (2-methoxykarbonyl-5-fenylmethyl)trifenylfosfonium chloridu v atmosféře dusíku, bylo přidáno při 10 °C za míchání 210 mg laktolu obecného vzorce II, kde $R^1 = 3$ -chlorfenoxy, A+B značí OCH_2CH_2O skupinu a R^2 značí vodík. Po 6 hodinách míchání při výše uvedené teplotě byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1 a bylo získáno 243 mg produktu obecného vzorce I, kde R, R^1 , R^2 , A+B a X mají shora uvedený význam jako světle nažloutlý olej. V hmotnostním spektru byly nalezeny iontové druhy (m/z , % rel. int.): 363 (100), 345 (22), 223 (42), 277 (24), 319 (3), 473 (10,2), M^+ = 504 (0,6).

Infračervené spektrum ($CHCl_3$) obsahuje pásy (cm^{-1}): 3 620, 3 460, 3 020, 2 960, 1 720, 1 595, 1 505, 1 480.

Dále byly podle výše uvedených postupů připraveny sloučeniny obecného vzorce I, jejichž spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou a kde:

R	R^1	R^2	A	B	X
8 ^a CH_3	3-chlorfenoxy	THP	OTHP	H	S
9 ^a CH_3	3-chlorfenoxy	H	OH	H	S
10 ^b C_2H_5	3-chlorfenoxy	THP	OTHP	H	S
11 ^b C_2H_5	3-chlorfenoxy	H	OH	H	S
12 ^a CH_3	n-butyl	THP	OTHP	H	O
13 ^a CH_3	n-butyl	H	OH	H	O
14 ^b CH_3	n-butyl	THP	OTHP	H	O
15 ^b CH_3	n-butyl	H	OH	H	O
16 ^a CH_3	n-butyl	THP	OTHP	H	S
17 ^a CH_3	n-butyl	H	OH	H	S
18 ^b C_2H_5	n-butyl	H	OH	H	S
19 ^a H	n-butyl	H	OH	H	S
20 ^b H	n-butyl	THP	OTHP	H	S

R	R ¹	R ²	A	B	X
21 ^b H	n-butyl	H	OH	H	S
22 ^b CH ₃	3-chlorfenoxy	H	OCH ₂ CH ₂ O		O
23 ^a CH ₃	3-chlorfenoxy	H	OCH ₂ CH ₂ O		S
24 ^b C ₂ H ₅	3-chlorfenoxy	H	OCH ₂ CH ₂ O		S
25 CH ₃	3-CF ₃ C ₆ H ₄ O-	H	OCH ₂ CH ₂ O		O

^a substituent v poloze 2-heteroaromatického jádra,

^b substituent v poloze 3-heteroaromatického jádra,

THP značí tetrahydropyran-2-yl skupinu.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Analoga prostaglandinu F₂ α obecného vzorce I, kde X značí atom kyslíku nebo síry a substituent COOR je v poloze 2 nebo 3, R značí vodík, methyl nebo ethyl, R¹ značí n-butyl, 3-chlorfenoxy-, nebo 3-trifluormethylfenoxy-skupinu, R² značí vodík nebo tetrahydropyran-2-yl, A značí hydroxylovou skupinu nebo OR² a B značí vodík nebo A+B společně dohromady značí OCH₂CH₂O skupinu.

2. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde A, B, R¹, R² mají vpředu uvedený význam, podle bodu 1, vyznačený tím, že se k 2 až 4 molárnímu přebytku k in situ připraveného ylidu obecného vzorce III, kde X a R mají vpředu uvedený význam, v prostředí tetrahydrofuranu nebo 1,2-dimethoxyethanu přidá při teplotě 20 ± 10 °C roztok laktolu obecného vzorce II ve výše uvedeném rozpouštědle, načež se po proběhnutí olefinační reakce k reakční směsi postupně přidá vodný roztok chloridu sodného a hydrogensíranu sodného, poté se z organické fáze izoluje přímo produkt obecného vzorce I, nebo až po působení kyselých reagujících činidel.

3. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačený tím, že při generaci ylidu se jako báze použije terc.-butylát draselný.

4. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačený tím, že se jako kyselá reagující činidlo použije iontoměnič v H⁺ cyklu.

1 výkres

