



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

255172

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 10 04 86

(21) PV 2615-86.X

(40) Zveřejněno 11 06 87

(45) Vydáno 15 11 88

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 177/00

(75)

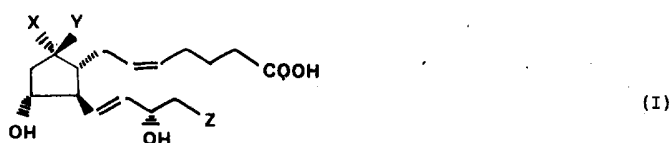
Autor vynálezu

VESELÝ IVAN ing. CSc., ŠPAČEK MIROSLAV ing.,
DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr., NERATOVICE, STANĚK JAN ing. CSc.,
VOTAVA VLADIMÍR ing., PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ, akademik, PRAHA

(54) Způsob výroby prostaglandinů

Způsob výroby prostaglandinů, kde X značí hydroxylovou skupinu a Y značí vodík nebo X spolu s Y značí atomy kyslíku, Z značí n-butyl, 3-chlorfenoxi nebo 3-(trifluormetyl)fenoxyllovou skupinu, R značí tetrahydropyran-2-yllovou skupinu. Na sloučeninu obecného vzorce II se působí 1- až 4násobným hmotnostním přebytkem makroretikulární pryskyřice na bázi sulfonovaného polystyrenu o iontoměničové kapacitě 4,6 mekv/g v H⁺ cyklu v prostředí alifatického alkoholu obsahujícího 1 až 3 atomy uhlíku, případně zředěného vodou při teplotě 20 až 50 °C po dobu 1 až 6 hodin. Potom se iontoměnič odfiltruje, promyje výše uvedeným rozpouštědlem a spojené filtráty se přímo nebo po předchozí alkalické hydrolýze přítomného esteru a zpětném okyselení reakční směsi odpaří za vakua. Zbytek se extrahuje organickým rozpouštědlem, extrakt se vysuší a po odpaření rozpouštědel za vakua se ze zbytku izoluje pomocí chromatografických metod produkt obecného vzorce I.

Vynález se týká způsobu výroby prostaglandinů řady E₂ a F₂ obecného vzorce (I)

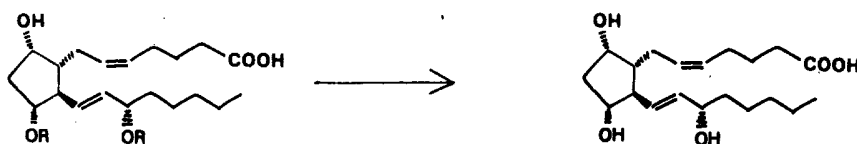


kde X značí hydroxylovou skupinu, Y značí vodík nebo X spolu s Y značí atomy kyslíku a Z značí n-butyl, 3-chlorfenoxý- nebo 3-(trifluormethyl)fenoxýlovou skupinu.

Prostaglandiny tvoří skupinu v přírodě se vyskytujících hydroxylovaných nenasycených mastných kyselin, které se vyznačují rozsáhlou biologickou aktivitou. Jsou považovány za tkáňové hormony působící jako modulátory buněčných funkcí a tímto způsobem ovlivňují regulaci např. endokrinního, reprodukčního nebo kardiovaskulárního systému. Pro tyto vlastnosti nalezy prostaglandiny spolu se svými syntetickými analogy použití jako léčiva v humánní i veterinární medicíně.

Pro získávání prostaglandinů byla kromě metod jejich izolace z přírodních materiálů vypracována řada technologicky více či méně náročných způsobů jejich totální syntézy. Hlavní výhodou těchto syntézních postupů spočívají, nehlédě na omezenou dostupnost přírodních surovin pro získávání prostaglandinů jejich izolací, v jejich univerzálnosti a možnosti modifikací, které dovolují vyrábět ze společného intermediátu nejen základní typy prostaglandinů (např. A, B, E, F, I atd.), ale také jejich nejrozličnější analogy (viz např. M.B.L.Caton, T.W. Hart: Synthesis of classical prostaglandins, Adv. Prost. Thromb. Leuk. Res. 14, 73 (1985).

Bez ohledu na celkovou strategii bývá poslední fází syntézy odstranění tzv. chránících skupin blokujících během jednotlivých reakčních kroků nežádoucí reaktivitu funkčních skupin prostaglandinového systému. Příkladem takového postupu může být odstranění chránících skupin z hydroxylových funkcí v poloze 11 a 15 (prostaglandinové číslování), uvedeném ve schématu pro přípravu prostaglandinů PGF₂ alfa (viz např. J.S.Bindra, R.Bindra: Prostaglandin Synthesis, Academic Press, Ltd., New York 1977)



kde R = chránící skupina.

Z řady použitelných chránících skupin zaujímá důležité místo skupina tetrahydropyranylová. Její zavedení do systému je technologicky nenáročné, použitá činidla jsou relativně levná a výtěžky reakce jsou vysoké. Odstranění této chránící skupiny katalyzovanou hydrolyzou nebo transesterifikací však může představovat problém u látek značně citlivých vůči aciditě, a to zejména prostaglandiny typu E, které snadno podléhají nežádoucím eliminačním a izomerizačním reakcím. Dosud známé způsoby, využívající pro odstranění tetrahydropyranylových (dále jen THP) skupin vodnou kyselinou octovou (např. T.K.Schaaf, E.J.Corey: J. Org. Chem. 37, 2921 (1972), její směs s tetrahydrofuranem (P.Grieco a kol. J. Amer. Chem. Soc. 99, 4111 (1977), vodně metanolickeý roztok kyseliny chlorovodíkové (E.J.Corey, R.Noyori, T.K.Schaaf: J. Amer. Chem. Soc. 92, 2586 (1970), kyselé iontoměničce na bázi sulfonovaného polyesteru o iontoměničové kapacitě 4,8 mekv/g typu DOWEX ve vodných roztocích ketonů a cyklických esterů (M. paček a kol., AO 230 236) apod. se vyznačují relativně nízkým výtěžkem konečného produktu, což je způsobeno jednak neúplným odstraněním THP chránících skupin při vlastní reakci, jednak nežádoucí zpětnou tetrahydropyranylací produktu při jeho izolaci z reakční směsi.

Výše uvedené nedostatky odstraňuje způsob výroby prostaglandinů podle vynálezu. Podstata vynálezu spočívá v odbourání THP chránících skupin z intermediátu obecného vzorce II



kde X, Y a Z mají vpředu uvedený význam účinkem makroretikulární pryskyřice na bázi sulfonovaného polystyrenu o iontoměničové kapacitě 4,6 mekv/g (Amberlyst 15) v alkoholickém nebo vodně alkoholickém prostředí.

Pro přípravu prostaglandinů typu E_2 se výchozí látka vzorce II, kdy X spolu s Y tvoří oxoskupinu a Z má shora uvedený význam, rozpustí v nižším alkoholu (s výhodou v metanolu) na 5 až 10% hmot. roztok, který se zředí vodou v poměru 3:1 až 1:1, přidá se výše specifikovaná pryskyřice Amberlyst 15 (1 až 4 násobek hmotnosti výchozí sloučeniny) a směs se míchá nebo třepe při teplotě 20 až 50 °C. Průběh reakce se sleduje pomocí TLC analýzy až do prakticky úplného odstranění výchozí látky (obvykle během 2 až 6 hodin). Iontoměnič se odfiltruje a opakovaně extrahuje vodným alkoholem do odstranění zadržovaného produktu. Spojené extrakty se odpaří na rotační vakuové odparce, roztok se rozpustí v etylacetátu a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla za vakua se ze zbylého oleje izoluje požadovaný produkt sloupcovou chromatografií.

Pro přípravu prostaglandinů typu F_2 z výchozích sloučenin vzorce II, kde X značí hydroxylovou skupinu, Y značí vodík a Z má shora uvedený význam, lze užít postup zcela analogický nebo lze použít modifikace spočívající v nahrazení vodného prostředí bezvodým alkoholem. V tomto případě probíhá reakce za jinak stejných podmínek rychleji, avšak po jejím skončení za 1 až 3 hodiny je zapotřebí převést malé množství paralelně vznikajícího příslušného esteru na volnou kyselinu. Za tímto účelem se filtrát spolu s extrakty po oddělení iontoměniče zalkalizuje 1M roztokem hydroxidu sodného na pH = 9 až 10, roztok se ohřívá na 40 až 50 °C po dobu 30 minut až 1 hodiny, kdy dojde k úplné hydrolýze esteru. Po okyselení (s výhodou hydrogen-sulfátem sodným) na hodnotu pH = 3 až 4 se roztok odpaří a dále zpracuje analogicky jako v předchozím případě.

Výhodou tohoto postupu je, že použité chemikálie jsou snadno dostupné, jednotlivé operace jsou jednoduché a bezpečné a dosažené výsledky vynikající.

Vynález je blíže objasněn na následujících příkladech, které předmět vynálezu pouze ilustrují, v žádném případě neomezují.

P ř í k l a d 1

0,96 g bis-tetrahydropyranylového derivátu vzorce II, kdy X spolu s Y značí atomy kyslíku a Z je n-butyl, bylo rozpuštěno v 15 ml etanolu, roztok byl zředěn 7 ml vody, pak bylo přidáno 3 g Amberlystu 15 a směs byla míchána při 40 °C. Průběh reakce byl sledován TLC analýzou na silikagelových deskách v soustavě chloroform-metanol-kyselina octová (90:10:1). Po 4 hodinách byl iontoměnič odfiltrován a promýván dvakrát 3 ml 70% vodného etanolu. Spojené filtráty byly odpařeny na rotační vakuové odparce, zbylý olej byl rozpuštěn v 20 ml chloroformu, roztok byl promyt 3 ml nasyceného roztoku kuchyňské soli a vysušen síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za vakua byl zbytek čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu v soustavě chloroform-aceton-kyselina octová (85:15:0,05), ke které bylo postupně přidáváno 0,5 až 5 % obj. metanolu. Spojením frakcí obsahujících požadovaný produkt a odpaření rozpouštědla za vakua bylo získáno 0,48 g (74 % teorie) prostaglandinu PGE_2 vzorce I, kdy X, Y, Z

mají shora uvedený význam. Tento získaný PGE_2 je identický podle kapalinové vysokotlaké chromatografické analýzy (dále HPLC) s autentickým vzorkem.

P ř í k l a d 2

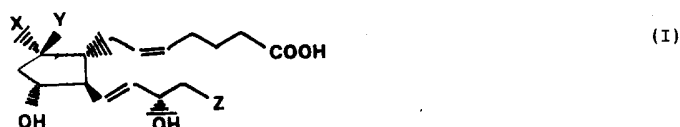
0,86 g bis-tetrahydropyranylového derivátu vzorce II, kde X značí OH-skupinu, Y značí vodík, Z značí n-butyl, bylo rozpuštěno v 15 ml metanolu, pak bylo přidáno 0,86 g Amberlystu 15 a směs byla míchána při 40 °C po dobu 2 hodin. Iontoměnič byl odfiltrován, promyt dvakrát 3 ml metanolu a ke spojeným filtrátům byly přidány 4 ml 1M roztoku hydroxidu sodného. Směs byla zahřívána na 50 °C po dobu 30 minut, kdy podle TLC analýzy prováděné analogicky jako v příkladu 1 již neobsahovala příslušný ester. Z reakční směsi byl za vakua odpařen metanol, vodný zbytek byl okyselen 1 ml 4M roztoku hydrogensulfátu sodného na pH = 3 a uvolněný olej byl extrahován do 10 ml etylacetátu. Extrakt byl promyt 3 ml nasyceného roztoku kuchyňské soli a vysušen síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušidla a dopaření rozpouštědla za vakua byl zbylý olej podroben sloupcové chromatografii na silikagelu v soustavě chloroform-metanol-kyselina octová (95:3 až 6:0,05). Tímto způsobem bylo získáno 291 mg prostaglandinu $\text{PGF}_2\alpha$ vzorce I, kde X, Y, Z mají výše uvedený význam. Tento získaný $\text{PGF}_2\alpha$ je identický podle HPLC analýzy s autentickým preparátem.

P ř í k l a d 3

1,12 g bis-tetrahydropyranylového derivátu vzorce II, kde X spolu s Y značí atomy kyslíku a Z značí 3-chlorfenoxylovou skupinu, bylo rozpuštěno v 20 ml metanolu a roztok byl zředěn 12 ml vody. Pak byly přidány 4 g Amberlystu 15 a směs byla míchána při 22 °C po dobu 6 hodin. Analogickým zpracováním reakční směsi jako v příkladu 1 bylo získáno 0,57 g prostaglandinového analogu vzorce I, kde X, Y, Z mají shora uvedený význam. Identita tohoto získaného prostaglandinu byla ověřena HPLC analýzou srovnáním s autentickým vzorkem.

P Ř E D M Ě T V Ý N Á L E Z U

1. Způsob výroby prostaglandinů obecného vzorce (I)



kde X značí hydroxylovou skupinu a Y značí vodík nebo X spolu s Y značí atomy kyslíku, Z značí n-butyl, 3-chlorfenoxy- nebo 3-(trifluormetyl)fenoxylovou skupinu z jejich bis-tetrahydropyran-2-yl derivátů obecného vzorce (II)



kde R značí tetrahydropyran-2-ylovou skupinu a X, Y, Z mají shora uvedený význam, vyznačený tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II působí 1 až 4násobným hmotnostním přebytkem makroretikulární pryskyřice na bázi sulfonovaného polystyrenu o iontoměničové kapacitě

4,6 mekv/g v H^+ cyklu v prostředí alifatického alkoholu obsahujícího 1 až 3 atomy uhlíku případně zředěného vodou při teplotě 20 °C až 50 °C po dobu 1 až 6 hodin, potom se iontoměnič odfiltruje, promyje výše uvedeným rozpouštědlem, spojené filtráty se přímo nebo po předchozí alkalické hydrolýze přítomného esteru a zpětném okyselení reakční směsi odpaří za vakua, zbytek se extrahuje organickým rozpouštědlem, extrakt se vysuší a po odpaření rozpouštědel za vakua se ze zbytku izoluje pomocí chromatografických metod produkt obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako alkohol použije metanol, etanol případně jejich vodné roztoky zředěné v poměru 3 až 1:1 v množstvích představujících 5 až 10 % hmot. roztok sloučeniny obecného vzorce II v použitém rozpouštědle.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se alkalická hydrolýza esteru provádí při 40 až 50 °C přidavkem 1M roztoku hydroxidu sodného při pH = 9 až 10 po dobu 0,5 až 1 hodiny, potom se reakce ukončí okyselením roztoku například hydrogensulfátem sodným na hodnotu pH = 3 až 4.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se pro extrakci surového produktu použije alkylalkanoát obsahující 3 až 6 atomů uhlíku jako například etylacetát nebo chlorovaný uhlovodík jako chloroform či 1,2-dichlorethan.