



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200458

(11)

(83)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00

/22/ Přihlášeno 04 06 73
/21/ /PV 4126-77/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 02 06 72 /259215/
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 11 82

(72) Autor vynálezu

JOHNSON MICHAEL ROSS, GALES FERRY a HESS HANS-JÜRGEN ERNST,
OLD LYME /Sp. st. a./

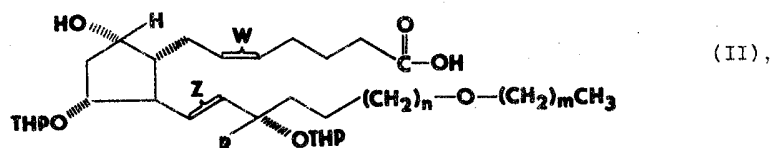
(73) Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK /Sp. st. a./

(54) Způsob výroby nových výchozích látek pro analoga prostaglandinů

Vynález se týká způsobu výroby pomocných sloučenin a jejich použití jako výchozích látek pro nová analoga prostaglandinů, vyskytujících se v přírodě. Vynález se zvláště týká způsobu výroby nových pomocných sloučenin vhodných pro výrobu nových 18-oxa-, 19-oxa-, 20-oxa- a 19-oxa- ω -homo-prostaglandinů.

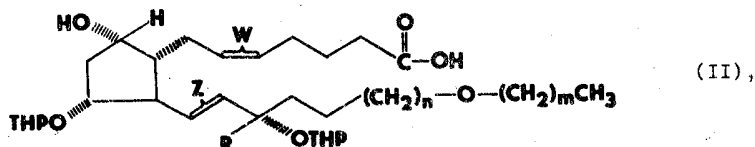
Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu mají obecný vzorec II



kde

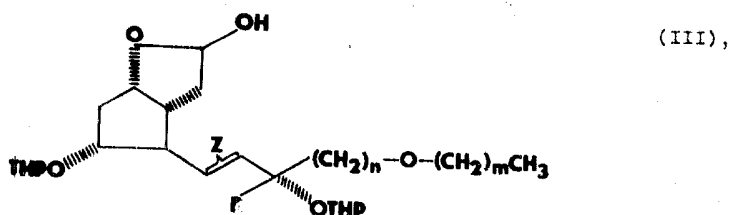
- R znamená vodík nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,
W značí jednoduchou vazbu nebo cis-dvojnou vazbu,
Z značí jednoduchou vazbu nebo trans-dvojnou vazbu,
n představuje celé číslo od 0 do 2,
m představuje celé číslo od 0 do 4 a
THP znamená 2-tetrahydropyranyl.

Vynález se týká způsobu výroby výchozích látek pro analoga prostaglandinů obecného vzorce II



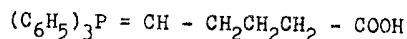
kde

W, THP, Z, R, n a m mají shora uvedený význam a vyznačuje se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



kde

THP, Z, R, n a m mají shora uvedený význam, s ylidem vzorce

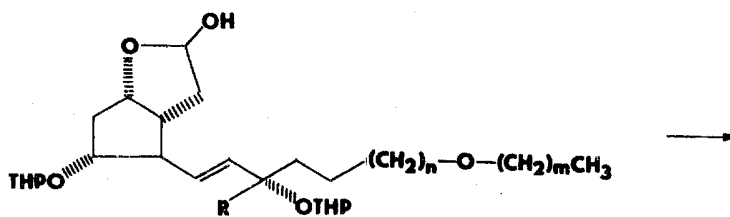


a popřípadě se postupně redukuje takto vzniklý produkt, aby se získala sloučenina obecného vzorce II, kde n, m, R a Z mají výše uvedený význam a W značí jednoduchou vazbu.

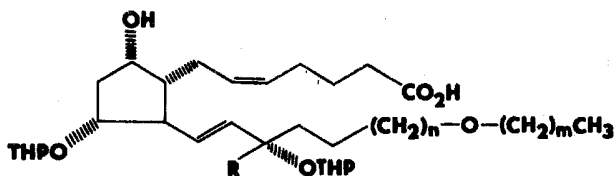
Jak je ukázáno na reakčním schématu A, přeměna VIII → IX je způsobena reakcí s (4-karbohydroxy-n-butyl)trifenylsulfoxidem při teplotě místnosti nejméně za 2 hodiny. Směs se potom okyselí například vodnou kyselinou chlorovodíkovou a potom se extrahuje ethylacetátem, odpaří a zahustí.

V souvislosti s reakčním schématem B přeměna XIII → XIV je analogická jako VIII → IX v reakčním schématu A.

Reakční schéma A

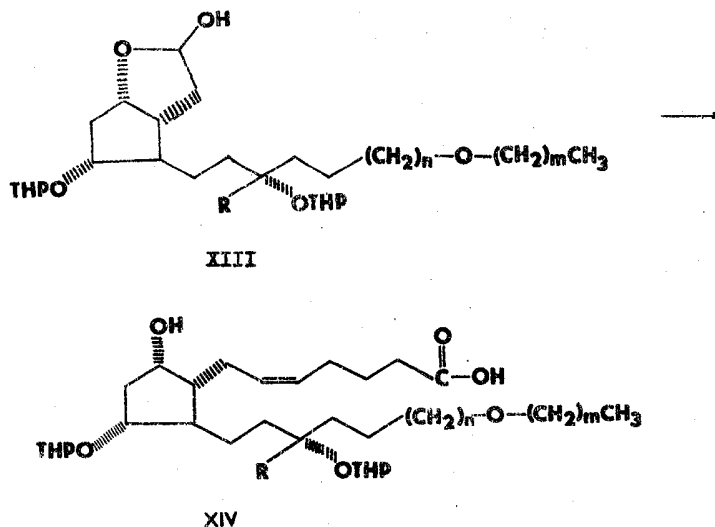


VIII



IX

Reakční schéma B



Příklad 1

(Výchozí látka)

Roztok 310 mg (0,71 mmolu) γ -laktону 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -tetrahydropyran-2-yloxy/-7-oxa-trans-1-okten-1-yl)cyklopent-1 α -yl]octové kyseliny v 5 ml suchého toluenu se ochladí na -78 °C v atmosféře suchého dusíku. K tomuto chladnému roztoku se přikape 1,5 ml 20% diisobutylaluminumhydridu v n-hexanu takovou rychlostí, že vnitřní teplota nikdy nepřestoupí asi -65 °C (15 minut). Po dalších 45 minutách míchání při -78 °C se přidává bezvodý methanol, dokud není vývoj plynu ukončen a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se spojí se 100 ml etheru, promyje 50% roztokem vinanu sodnodraselného (4x20 ml), vysuší (MgSO₄) a odpaří. Získá se 290 mg (93 %) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -tetrahydropyran-2-yloxy/-7-oxa-trans-1-okten-1-yl)cyklopent-1-yl]acetaldehydu.

Příklad 2

K roztoku 870 mg (2,0 mmolů) (4-karbohydroxy-n-butyl)trifenylfosfoniumbromidu v atmosféře suchého dusíku, v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidají 2,0 ml (4,4 mmolů) 2,2 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu se přikape 290 mg (0,66 mmolu) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -tetrahydropyran-2-yloxy/-7-oxa-trans-1-okten-1-yl)-cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu ve 3,0 ml suchého dimethylsulfoxidu během 20 minut. Po dalších 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije do ledové vody. Bazický vodný roztok se dvakrát promyje ethylacetátem (20 ml) a okyselí přibližně na pH 3 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Kyselý roztok se extrahuje ethylacetátem (3x20 ml) a spojené organické extrakty se jednou promyjí vodou (10 ml), vysuší (MgSO₄) a odpaří na pevný zbytek o hmotnosti 784 mg. Tento pevný zbytek se trituruje s ethylacetátem a filtruje. Filtrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako eluentu. Po odstranění nečistot s velkým R_f se získá 225 mg (66 %) 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-19-oxa-cis-5-trans-13-prostadienové kyseliny.

NMR spektrum (CDCl₃) vykazuje multiplot (variabilní) při 5,84 až 6,38 δ (2H) pro -OH protony, multiplot při 5,27 až 5,68 δ (4H) pro olefinické protony, multiplot při 4,52 až 4,84 δ (2H) pro acetalové protony, singlet při 3,34 δ (3H) pro methyletherové protony a multiplety při 3,25 až 4,35 δ (9H) a 1,20 až 2,72 δ (28H) pro zbývající protony.

P ř í k l a d 3

(Výchozí látka)

Roztok 575 mg (1,28 mmolu) surového γ -laktonu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy/-7-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1 α -yl)]octové kyseliny v 5,75 ml suchého toluenu se ochladí na -78 °C v atmosféře suchého dusíku. K tomuto ochlazenému roztoku se přikape 1,8 ml 20% diisobutylaluminumhydridu v n-hexanu takovou rychlostí, že vnitřní teplota nikdy nepřestoupí -65 °C (15 minut). Po další 1 hodině míchání při -78 °C se přidává bezvodý methanol, dokud se nepřestane vyvíjet plyn a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se spojí s 50 ml etheru, promyje 50% roztokem vinanu sodno-draselného (4x10 ml), vysuší (MgSO₄) a odpaří. Získá se 458 mg (80 %) γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy/-7-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1-yl)]acetaldehydu.

P ř í k l a d 4

K roztoku 1 330 mg (3,0 mmolů) (4-karbohydroxy-n-butyl)trifenylfosfoniumboranidu v atmosféře suchého dusíku v 6 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá 3,4 ml (6,8 mmolů) 2,0 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu se přikape roztok 454 mg (1,0 mmolu) surového γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy/-7-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1 α -yl)]acetaldehydu ve 3,0 ml suchého sulfoxidu během doby 20 minut. Po 2hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije do ledové vody. Bazický vodný roztok se promyje dvakrát ethylacetátem (30 ml) a okyslí na asi pH 3 pomocí 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Kyselý roztok se extrahuje ethylacetátem (4x25 ml) a spojené organické extrakty se jednou promyjí vodou (25 ml), vysuší (MgSO₄) a odpaří na pevný zbytek o hmotnosti 900 mg. Tento pevný zbytek se trituruje s ethylacetátem a filtruje. Filtrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako eluentu. Po odstranění nečistot o velkém R_f se shromáždí 290 mg (54 %) 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-19-oxa-cis-5-trans-13- ω -homo-prostadienové kyseliny.

NMR spektrum (CDCl₃) vykazuje multiplet (variabilní) při 6,2 až 6,6 δ (2H) pro -OH protony, multiplet při 5,3 až 5,7 δ (4H) pro olefinické protony, multiplet při 4,6 až 4,9 δ (2H) pro acetalové protony, kvartet při 3,5 δ (2H) pro ethyletherické protony a multiplety při 3,3 až 4,4 δ (9H) a 1,0 až 2,6 δ (31H) pro zbývající protony.

P ř í k l a d 5

(Výchozí látka)

Roztok 880 mg (2,01 mmolů) surového γ -laktonu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy/-6-oxa-trans-1-okten-1-yl)cyklopent-1 α -yl)]octové kyseliny v 8,8 ml suchého toluenu se ochladí na -78 °C v atmosféře suchého dusíku. K tomuto ochlazenému roztoku se přikapou 3 ml 20% diisobutylaluminumhydridu v n-hexanu takovou rychlostí, že vnitřní teplota nikdy nevystoupí asi na -65 °C (15 minut). Po dalších 20 minutách míchání při -78 °C se přidává bezvodý methanol, dokud neustane vývoj plynu a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se spojí se 100 ml etheru, promyje 50% roztokem vinanu sodno-draselného (4x10 ml), suší (MgSO₄) a odpařením se získá 654 mg γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy/-6-oxa-trans-1-okten-1-yl)cyklopent-1-yl)]acetaldehydu.

P ř í k l a d 6

K roztoku 2 600 mg (6,0 mmolů) (4-karbohydroxy-n-butyl)trifenylfosfoniumbromidu v atmosféře suchého dusíku v 6 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá 6,0 ml (12,0 mmolů) 2,0 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu se přikape roztok 660 mg (1,5 mmolu) surového γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy/-6-oxa-trans-1-okten-1-yl)cyklopent-1 α -yl)]acet-

aldehydu v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu během 20 minut. Po dalších 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije na led a vodu. Bazický vodný roztok se promyje dvakrát ethylacetátem (100 ml) a okyslí asi na pH 3 pomocí 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Kyselý roztok se extrahuje ethylacetátem (3x100 ml) a spojené organické extrakty se jednou promyjí vodou (25 ml), suší (MgSO_4) a odpaří na pevný zbytek. Pevný zbytek se trituruje s ethylacetátem a filtruje. Filtrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako eluentu. Po odstranění nečistot s vysokým R_f se shromáždí 550 mg (70 %) 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-18-oxa-cis-5-trans-13-prostadienové kyseliny.

NMR spektrum (CDCl_3) ukazuje multiplet (variabilní) při 6,2 až 6,6 δ (2H) pro -OH protony, multiplet při 5,3 až 5,7 δ (4H) olefinových protonů, multiplet při 4,6 až 4,9 δ (2H) pro acetalové protony, kvartet při 3,5 δ (2H) ethyletherických protonů a multiplety při 3,3 až 4,4 δ (9H) a 1,0 až 2,6 δ (31H) pro zbyvající protony.

P ř í k l a d 7

(Výchozí látka)

γ -hemiacetal 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-2 β -(3 β -/tetrahydropyran-2-yloxy/-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu (8a)

Roztok 900 mg (2,0 mmolů) γ -laktonu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 β -/tetrahydropyran-2-yloxy/-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl)-cyklopent-1 α -yl]octové kyseliny (7a) v 15 ml suchého toluenu se ochladí na -78 °C v atmosféře suchého dusíku. K tomuto studenému roztoku se přikape 2,7 ml 20% diisobutylaluminumhydridu v n-hexanu takovou rychlostí, že vnitřní teplota nikdy nevystoupí nad -65 °C (15 minut). Po dalších 45 minutách míchání při -78 °C se přidává bezvodá kyselina octová, dokud neustane vývoj plynu a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se spojí se 60 ml toluenu, promyje 50% roztokem vinanu sodno-draselného (1x25 ml), vysuší (Na_2SO_4) a odpaří. Po chromatografování se získá 564 mg γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 β -/tetrahydropyran-2-yloxy/-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1-yl]acetaldehydu (8a).

P ř í k l a d 8

(Výchozí látka)

γ -hemiacetal 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-2 β -(3 β -/tetrahydropyran-2-yloxy/-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu (8)

Roztok 3,5 g (7,75 mmolů) γ -laktonu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -/tetrahydropyran-2-yloxy/-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1 α -yl]octové kyseliny (7) v 25 ml suchého toluenu se ochladí na -78 °C v atmosféře suchého dusíku. K ochlazenému roztoku se přikape 10,5 ml 20% diisobutylaluminumhydridu v n-hexanu takovou rychlostí, že vnitřní teplota nikdy nevystoupí nad -65 °C (15 minut). Po dalších 45 minutách míchání při -78 °C se přidává bezvodá kyselina octová v toluenu, dokud neustane vývoj plynu a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se spojí se 100 ml etheru, promyje 50% roztokem vinanu sodno-draselného (1x50 ml), suší (NaSO_4) a odpaří. Po chromatografování se získá 2,6 g γ -hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -/tetrahydropyran-2-yloxy/-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1-yl]acetaldehydu (8).

P ř í k l a d 9

9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-20-oxa-cis-5-trans-13- ω -homo-prostadienová kyselina (9)

K roztoku 7,65 g (17,25 mmolů) (4-karbohydroxy-n-butyl)trifenylfosfoniumbromidu v atmosféře suchého dusíku ve 20 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá 15,3 ml (32,2 mmolů) 2,1 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu

se přikape roztok 2,6 g (5,76 mmolů) *p*-hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 α -/tetrahydropyran-2-yloxy/-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1 α -yl]acetaldehydu (8) v 15,0 ml suchého dimethylsulfoxidu během 20 minut. Po dalších 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije na ledovou vodu (60 ml), 250 ml ethylacetátu a 35 ml 1N roztoku kyseliny solné. Kyselý roztok se dále extrahuje ethylacetátem (2x120 ml) a spojené organické extrakty se jednou promyjí vodou (60 ml), suší (MgSO_4) a odpaří na zbytek. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako eluentu. Po odstranění nečistot s vysokým R_f se dostane 3,1 g 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-20-oxa-cis-5-trans-13- ω -homo-prostadienové kyseliny.

P ř í k l a d 10

9 α -hydroxy-11 α ,15 β -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-20-oxa-cis-5-trans-13- ω -homo-prostadienová kyselina (9a)

K roztoku 2 120 mg (5,0 mmolů) (4-karbohydroxy-n-butyl)trifenylfosfoniumbromidu v atmosféře suchého dusíku v 8,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá 5,02 ml (9,3 mmolů) 1,85 M roztoku methylsulfinylmethidu sodného v dimethylsulfoxidu. K tomuto červenému roztoku ylidu se přikape roztok 564 mg (1,22 mmolů) *p*-hemiacetalu 2-[5 α -hydroxy-3 α -(tetrahydropyran-2-yloxy)-2 β -(3 β -/tetrahydropyran-2-yloxy/-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl)cyklopent-1 α -yl]-acetaldehydu (8a) v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu během 20 minut. Po dalších 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije na ledovou vodu. Bazický vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (2x100 ml) a spojené organické extrakty se jednou promyjí vodou (40 ml), vysuší (MgSO_4) a odpaří na zbytek. Tento zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití chloroformu a ethylacetátu, jako eluentů. Po odstranění nečistot s vysokým R_f se získá 642 mg 9 α -hydroxy-11 α ,15 β -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-20-oxa-cis-5-trans-13- ω -homo-prostadienové kyseliny.

P ř í k l a d 11

9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-19-oxa-prostanová kyselina (2)

Heterogenní roztok 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-cis-5-trans-13-19-oxa-prostadienové kyseliny a 5 % paládía na uhlí v methanolu se hydrogenuje při 0 °C 2 hodiny za tlaku 0,1 MPa. Reakční směs se filtruje a odpaří, čímž se dostane požadovaný produkt.

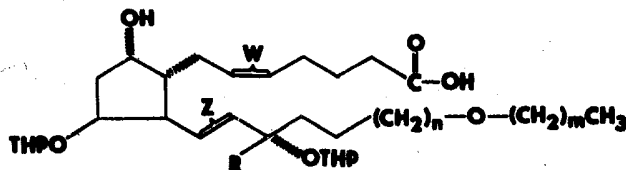
P ř í k l a d 12

9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-13-trans-19-oxaprostenová kyselina

Homogenní roztok 9 α -hydroxy-11 α ,15 α -bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-13-trans-19-oxa-prostadienové kyseliny a 5 % paládía na uhlí v methanolu se hydrogenuje při -22 °C 4 hodiny za tlaku 0,1 MPa. Reakční směs se filtruje a chromatografuje, čímž se získá požadovaný produkt.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby nových výchozích látek pro analoga prostaglandinů obecného vzorce II



(II)

kde

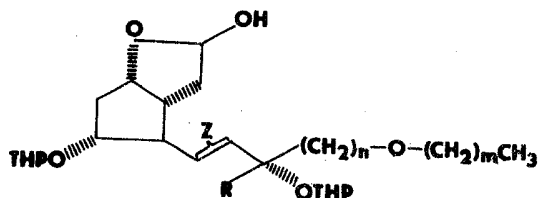
R znamená vodík nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,
 W značí jednoduchou vazbu nebo cis-dvojnou vazbu,
 Z značí jednoduchou vazbu nebo trans-dvojnou vazbu,

n představuje celé číslo od 0 do 2

m představuje celé číslo od 0 do 4 a

THP znamená 2-tetrahydropyranyl,

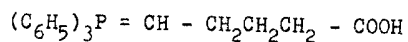
vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



/III/,

kde

THP, Z, R, n a m mají shora uvedený význam,
 s ylidem vzorce



a popřípadě se postupně redukuje takto vzniklý produkt, aby se získala sloučenina vzorce II, kde n, m, R a Z mají výše uvedený význam a W značí jednoduchou vazbu.