



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

201029

(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 177/00

(22) Přihlášeno 11 07 73  
(21) (PV 5028-78)  
(32)(31)(33) Právo přednosti  
od 13 07 72 (271220)  
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 01 80

(45) Vydáno 15 01 84

(72) Autor vynálezu

JOHNSON MICHAEL ROSS, GALE FERRY, HESS HANS-JURGEN ERNST,  
SCHAAF THOMAS KEN, OLD LYME a BINDRA JASJIT SINGH, GROTON (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

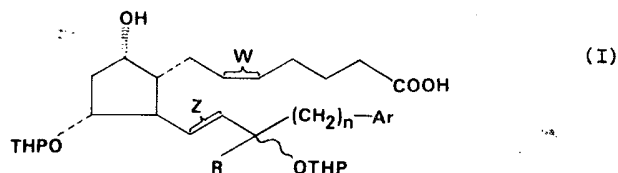
PFIZER INC., NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby bis(tetrahydropyranyl)etherů derivátů prostenové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby bis(tetrahydropyranyl)etherů, které jsou užitečné jako meziprodukty pro přípravu určitých nových analogů přírodních prostaglandinů. Vynález se zejména týká způsobu výroby intermediárních bis(tetrahydropyranyl)etherů derivátů prostenové kyseliny, používaných při přípravě prostaglandinů popsaných v souvisejícím československém patentním spisu č. 201 027.

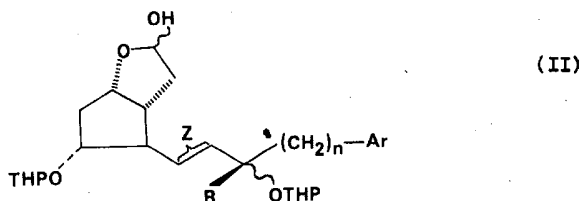
Předmětem vynálezu je způsob výroby bis(tetrahydropyranyl)etherů derivátů prostenové kyseliny, obecného vzorce I



ve kterém

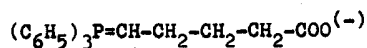
- Ar znamená alfa-furylovou nebo beta-furylovou skupinu, alfa-thienylovou nebo beta-thienylovou skupinu, alfa-naftylovou nebo beta-naftylovou skupinu, 3,4-dimethoxyfenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována fenylovou, methylovou nebo methoxylovou skupinou,
- n je celé číslo o hodnotě 0 až 5, přičemž znamená-li Ar fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou shora uvedeným způsobem, nebo naftylovou skupinu, má n hodnotu 0 nebo 1,
- R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- THP představuje 2-tetrahydropyranylovou skupinu,
- W znamená jednoduchou vazbu nebo cis-dvojnou vazbu a

Z představuje jednoduchou vazbu nebo trans-dvojnou vazbu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

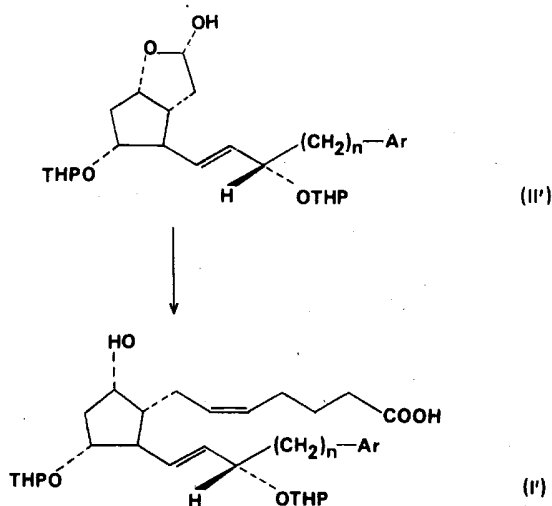
Ar, n, R, THP a Z mají shora uvedený význam, nechá reagovat s ylidem vzorce



za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Ar, n, R, THP a Z mají shora uvedený význam a W představuje cis-dvojnou vazbu, a takto vzniklý produkt se popřípadě hydrogenací převede na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém Ar, n, R, THP a Z mají shora uvedený význam a W představuje jednoduchou vazbu.

Příklad jednoho z provedení reakce podle vynálezu je možno znázornit například následujícím reakčním schématem:

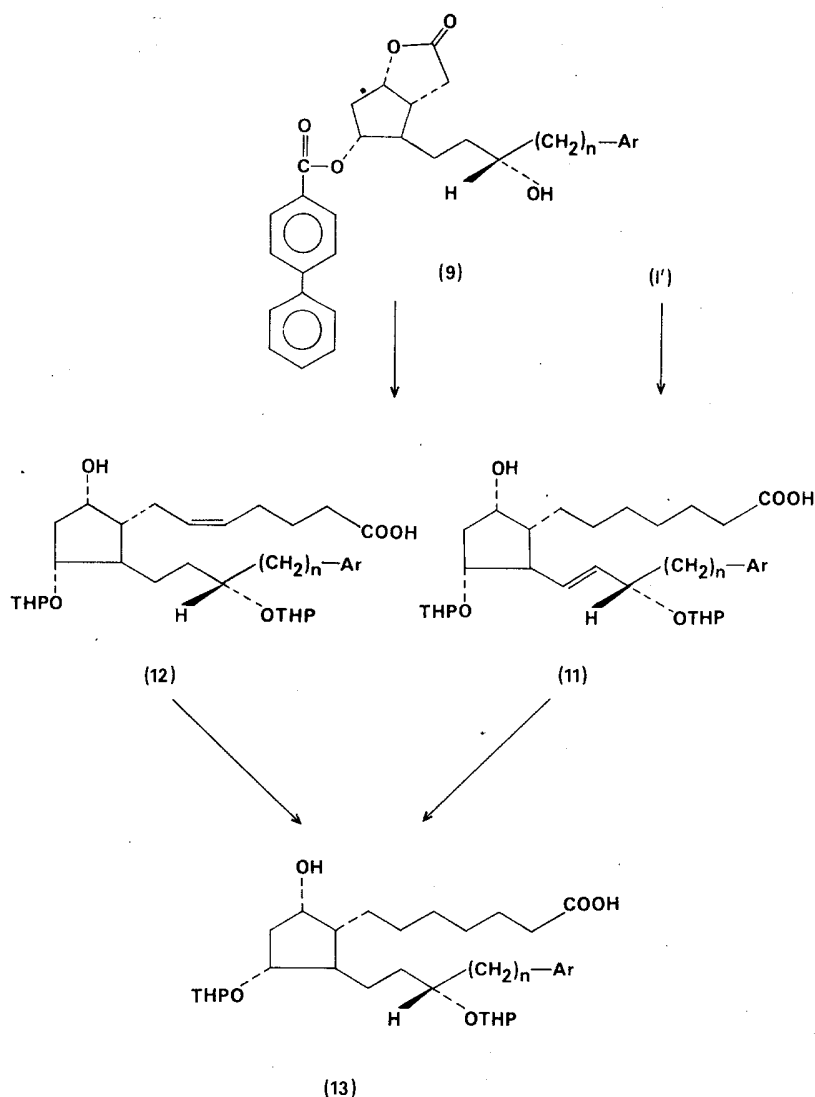
Schéma A



Jak vyplývá ze schématu A, spočívá reakce ve Wittigově kondenzaci, při které se hemiacetal vzorce II' nechá reagovat s (4-karboxybutyl)trifenylfosfoniumbromidem v dimethylsulfoxidu, v přítomnosti natrium-methylsulfinylmethidu. Produkt vzorce I' se pak popřípadě vyčistí sloupcovou chromatografií. Cyklopenta[b]furanové deriváty vzorce II' a jejich příprava jsou popsány v popise vynálezu k čs. patentu č. 201027.

Následující schéma B ilustruje přípravu výchozích látek a těch sloučenin podle vynálezu, v nichž jeden nebo oba symboly W a Z představují jednoduché vazby, kteréžto sloučeniny jsou užitečnými výchozími látkami pro přípravu prostaglandinů popsaných v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027.

## Schéma B



Výchozí látky vzorce (9) a jejich příprava jsou popsány v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027 a reakční stupeň (9) → (12) se provádí tak, že se nejprve provede hydrolyza báží k odstranění p-bifenylylkarbonylové chránicí skupiny, jak je popsáno v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027, na výslednou sloučeninu se působí dihydropyranem a kyselým katalyzátorem, například p-toluensulfonovou kyselinou, v bezvodém prostředí, k zavedení 2-tetrahydropyranylové chránicí skupiny na místo dvou volných hydroxylových skupin, vzniklý lakton se redukuje na odpovídající hemiacetal a hemiacetal se podrobí analogické kondenzaci, jaká je popsána v reakčním stupni II' → I' ve schématu A. Tyto stupně přípravy sloučeniny vzorce (12) ze sloučeniny vzorce (9) jsou popsány v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027 a intermediární laktony a hemiacetaly jsou popsány v tomto patentním spisu.

Sloučenina vzorce (12) může být použita buď jako prekursor pro přípravu 13,14-dihydroprostaglandinů série "2", nebo jako meziprodukt pro přípravu sloučeniny vzorce (13), která je prekursorem pro výrobu 13,14-dihydroprostaglandinů série "1". Zmíněné prostaglandiny jsou popsány v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027.

Reakční stupeň (12)→(13) se provádí katalytickou hydrogenací za použití buď homogenního katalyzátoru, jako trifenyldifosfinrhodiumchloridu, nebo heterogenního katalyzátoru, jako paladia či rhodia.

Sloučeniny typu znázorněného vzorcem (11) se připravují selektivní hydrogenací 5,6-cis-dvojných vazby ve sloučenině obecného vzorce I' při nízké teplotě za použití katalyzátorů, jako katalyzátorů popsaných výše. K této hydrogenaci se zvláště výhodně používá jako katalyzátor paladium na uhlí a pracuje se při teplotě -20 °C. Sloučeniny typu zobrazeného vzorcem (11) jsou nejen prekursory prostaglandinů série "1", ale i prekursory sloučeniny odpovídajících vzorců (13), které se z nich připravují postupem diskutovaným již výše v souvislosti s reakčním stupněm (12)→(13).

C<sub>15</sub>-epimery sloučenin vzorců (11), (12) a (13) je možno použít jako prekursory 15-epi-prostaglandinových derivátů popsaných v popise vynálezu k čs. patentu č. 201 027 a 15-methylprostaglandiny hydrogenované v poloze 5,6 nebo/a 13,14 a jejich C<sub>15</sub>-epimery je možno připravovat z příslušně substituovaných analogů vzorce I', jejichž syntéza se provádí shora popsaným způsobem.

13,14-dihydro-15-methylprostaglandiny je možno připravit z příslušně substituovaných výchozích látek postupem podle schématu B.

Pokud je při shora popsaných postupech žádoucí nebo potřebné provádět chromatografické čištění, používají se vhodné chromatografické nosiče, včetně neutrálního kysličníku hlinitého a silikagelu, přičemž obecně výhodným nosičem je silikagel o velikosti částic 60 až 200 ok. Chromatografie se účelně provádí v inertních rozpouštědlech, jako v diethyletheru, ethylacetátu, benzenu, chloroformu, methylenchloridu, cyklohexanu nebo n-hexanu, a je dále ilustrována v příkladech provedení.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V příkladech jsou všechny teploty udávány ve stupních Celsia a teploty tání a teploty varů nejsou korigovány.

#### P ř í k l a d 1

9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-16-(2-thienyl)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienová kyselina (I')

K roztoku 2,6 g (6 mmol) (4-karboxybutyl)trifenyldifosfoniumbromidu v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se v atmosféře suchého dusíku přidá 5,7 ml (11,4 mmol) 2,2 M roztoku natrium-methylsulfinylmethyldu v dimethylsulfoxidu. K vzniklému červeně zbarvenému roztoku ylidu se během 20 minut přikape roztok 1,03 g (2,2 mol) gama-hemiacetalu 2-[5alfa-hydroxy-3alfa-(2-tetrahydropyranyloxy)-2beta-(3alfa-/2-tetrahydropyranyloxy/-4-/2-thienyl/-trans-1-buten-1-yl)-1alfa-cyklopentyl]acetaldehydu v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Po dalším dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije do vody s ledem, bázičtý vodný roztok se dvakrát promyje vždy 20 ml ethylacetátu a 10% kyselinou chlorovodíkovou se okyslí na pH cca 3. Kyselý roztok se extrahuje třikrát vždy 20 ml ethylacetátu, spojené organické extrakty se jednou promyjí 10 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Pevný odpad se trituruje s ethylacetátem a filtrát se zahustí, čímž se získá 1,02 g 9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-16-(2-thienyl)-cis-5-trans-13-omega-tetranorprostadienové kyseliny (I').

IČ spektrum produktu obsahuje silný pás při 1 700  $\text{cm}^{-1}$  spolu s absorpcemi mezi 2 800 až 2 600  $\text{cm}^{-1}$ , odpovídajícími karboxylové skupině.

Analogickým způsobem se připraví odpovídající beta-thienylderiváty.

|                               |                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| 15alfa-tetrahydropyranylether | IČ: 1 710, 970 $\text{cm}^{-1}$   |
| 15beta-tetrahydropyranylether | IČ: 1 710, 970 $\text{cm}^{-1}$ . |

#### P ř í k l a d 2

9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-16-(2-thienyl)-cis-5-omega-tetranorprostenová kyselina (12)

K roztoku 5 150 mg (11,6 mmol) (4-karboxybutyl)trifenylfosfoniumbromidu v 10,1 ml suchého dimethylsulfoxidu se v atmosféře suchého dusíku přidá 10,8 ml (21,1 mmol) 1,96 M roztoku natrium-methylsulfinylmethylidu v dimethylsulfoxidu. K vzniklému červeně zbarvenému roztoku ylidu se během 20 minut přikape roztok 1 300 mg (2,6 mmol) gama-hemiacetalu 2-[5alfa-hydroxy-3alfa-(2-tetrahydropyranyloxy)-2beta-(3alfa-/2-tetrahydropyranyloxy/-4-/2-thienyl/-1-butyl)-1alfa-cyklopentyl]acetaldehydu v 7,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Po dalším dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije do vody s ledem, zásadický vodný roztok se 10% kyselinou chlorovodíkovou okyselí zhruba na pH 3, kyselý vodný roztok se extrahuje třikrát vždy 100 ml ethylacetátu, spojené organické extrakty se promyjí jednou 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Pevný zbytek se trituruje s ethylacetátem, směs se zfiltruje a filtrát se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu (60 až 200 ok) za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po odstranění nečistot o vysokém  $R_f$  se získá 9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-16-(2-thienyl)-cis-5-omega-tetranorprostenová kyselina (12).

#### P ř í k l a d 3

9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-17-(2-thienyl)-cis-5-trans-13-omega-trinorprostadienová kyselina

K roztoku 1,8 g (4,04 mmol) (4-karboxybutyl)trifenylfosfoniumbromidu v 8,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se v atmosféře suchého dusíku přidá 3,5 ml (7,8 mmol) 2,2 M roztoku natrium-methylsulfinylmethylidu v dimethylsulfoxidu. K vzniklému červeně zbarvenému roztoku ylidu se během 20 minut přikape roztok 717 mg (1,5 mmol) gama-hemiacetalu 2-[5alfa-hydroxy-3alfa-(2-tetrahydropyranyloxy)-2beta-(3alfa-/2-tetrahydropyranyloxy/-5-/2-thienyl/-trans-1-penten-1-yl)-1alfa-cyklopentyl]acetaldehydu v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Po dalším dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije do vody s ledem, zásaditý vodný roztok se dvakrát promyje 20 ml ethylacetátu a 10% vodnou kyselinou chlorovodíkovou se okyselí zhruba na pH 3. Kyselý roztok se extrahuje třikrát vždy 20 ml ethylacetátu, spojené organické extrakty se jednou promyjí 10 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na pevný zbytek, který se trituruje s ethylacetátem a pak se zfiltruje. Filtrát se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu (60 až 200 ok) za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po odstranění nečistot o vysokém  $R_f$  se získá 260 mg 9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-17-(2-thienyl)-cis-5-trans-13-omega-trinorprostadienové kyseliny.

Analogickým způsobem je možno připravit odpovídající 16-(p-bifenyl)- (IČ 1 705, 970  $\text{cm}^{-1}$ ), 16-(beta-naftyl)- (IČ 1 710, 970  $\text{cm}^{-1}$ ) a 16-(alfa-naftyl)-deriváty (IČ 1 795, 970  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### P ř í k l a d 4

9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-17-(2-thienyl)-cis-5-trans-13-omega-trinorprostadienová kyselina

K roztoku 1,8 g (4,05 mmol) (4-karboxybutyl)trifenylfosfoniumbromidu v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se v atmosféře suchého dusíku přidá 3,2 ml (7,0 mmol) 2,2 M roztoku natrium-methylsulfinylmethylidu v dimethylsulfoxidu. K vzniklému červeně zbarvenému roztoku ylidu se během 20 minut přikape roztok 717 mg (1,34 mmol) gama-hemiacetalu 2-[5alfa-hydroxy-3alfa-(2-tetrahydropyranyloxy)-2beta-(3alfa-/2-tetrahydropyranyloxy/-5-/2-thienyl/-trans-1-penten-1-yl)-1alfa-cyklopentyl]-acetaldehydu v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Po dalším dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije do vody s ledem, zásaditý vodný roztok se dvakrát promyje 20 ml ethylacetátu a 10% vodnou kyselinou chlorovodíkovou se okyslí zhruba na pH 3. Kyselý roztok se extrahuje třikrát vždy 20 ml ethylacetátu spojené organické extrakty se jednou promyjí 10 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Pevný odparek se trituruje s ethylacetátem, směs se zfiltruje a filtrát se podrobí chromatografií na sloupci silikagelu (60 až 200 ok) za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po odstranění nečistot o vysokém  $R_f$  se získá 740 mg 9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-17-(2-thienyl)-cis-5-trans-13-omega-trinorprostadienové kyseliny.

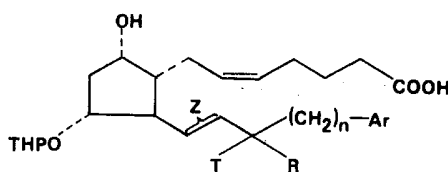
Obdobným způsobem je možno připravit analogické 16-(p-bifenyl)- (IČ: 1 705, 970  $\text{cm}^{-1}$ ), 16-(beta-naftyl)- (IČ: 1 710, 970  $\text{cm}^{-1}$ ) a 16-(alfa-naftyl)deriváty (IČ: 1 705, 970  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### P ř í k l a d 5

9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-17-(2-furyl)-cis-5-trans-13-omega-trinorprostadienová kyselina

K roztoku 3,36 g (7,6 mmol) (4-karboxybutyl)trifenylfosfoniumbromidu v 15,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se v atmosféře suchého dusíku přidá 7,0 ml (14,0 mmol) 2,0 M roztoku natrium-methylsulfinylmethylidu v dimethylsulfoxidu. K vzniklému červeně zbarvenému roztoku ylidu se během 20 minut přikape roztok 1,3 g (2,81 mmol) gama-hemiacetalu 2-[5alfa-hydroxy-3alfa-(2-tetrahydropyranyloxy)-2beta-(3alfa-/2-tetrahydropyranyloxy/-5-/2-furyl/-trans-1-penten-1-yl)-1alfa-cyklopentyl]-acetaldehydu v 5,0 ml suchého dimethylsulfoxidu. Po dalším dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije do vody s ledem, zásaditý vodný roztok se promyje dvakrát 20 ml ethylacetátu a 10% vodnou kyselinou chlorovodíkovou se okyslí zhruba na pH 3. Kyselý roztok se extrahuje třikrát vždy 20 ml ethylacetátu, spojené organické extrakty se promyjí jednou 10 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na pevný zbytek, který se trituruje s ethylacetátem. Směs se zfiltruje a filtrát se podrobí chromatografií na sloupci silikagelu (60 až 200 ok) za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po odstranění nečistot o vysokém  $R_f$  se získá 1,53 g 9alfa-hydroxy-11alfa,15alfa-bis-(2-tetrahydropyranyloxy)-17-(2-furyl)-cis-5-trans-13-omega-trinorprostadienové kyseliny.

Další sloučeniny podle vynálezu, připravené shora popsanými postupy, jsou shrnuty do následujícího přehledu:



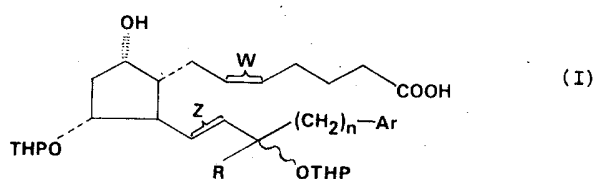
| Ar               | n | Z <sup>x</sup> ) | T              | R | příprava podle<br>příkladu číslo | IČ ( $\text{cm}^{-1}$ ) |
|------------------|---|------------------|----------------|---|----------------------------------|-------------------------|
| p-bifenyl        | 1 | D                | $\alpha$ -OTHP | H | 1                                | 1 705, 970              |
| p-bifenyl        | 1 | D                | $\beta$ -OTHP  | H | 3                                | 1 705, 970              |
| o-tolyl          | 1 | D                | $\alpha$ -OTHP | H | 1                                | 1 712, 975              |
| o-tolyl          | 1 | D                | $\beta$ -OTHP  | H | 3                                | 1 712, 975              |
| $\beta$ -naftyl  | 1 | D                | $\alpha$ -OTHP | H | 1                                | 1 710, 970              |
| $\alpha$ -naftyl | 1 | D                | $\beta$ -OTHP  | H | 3                                | 1 710, 970              |
| $\alpha$ -naftyl | 1 | D                | $\alpha$ -OTHP | H | 1                                | 1 705, 970              |

| Ar       | n | Z <sup>x</sup> ) | T         | R | příprava podle<br>příkladu číslo | IČ (cm <sup>-1</sup> ) |
|----------|---|------------------|-----------|---|----------------------------------|------------------------|
| α-naftyl | 1 | D                | β-OTHP    | H | 3                                | 1 705, 970             |
| fenyl    | 1 | S                | α-OTHP    | H | 1                                | 1 710                  |
| fenyl    | 1 | S                | β-OTHP    | H | 3                                | 1 710                  |
| fenyl    | 0 | S                | (xx)-OTHP | H | 1                                | 1 710                  |

Legenda: x) D = trans-dvojná vazba, S = jednoduchá vazba  
 (xx) = směs epimerů  
 THP = 2-tetrahydropyranyl

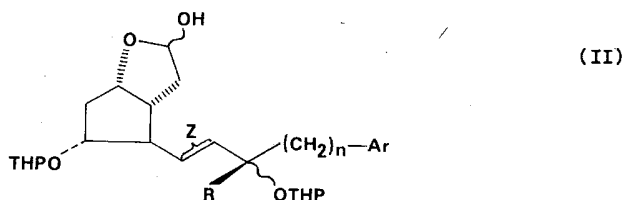
# PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby bis(tetrahydropyranyl)etherů derivátů prostenové kyseliny, obecného vzorce I



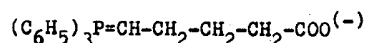
ve kterém

- Ar znamená alfa-furylovou nebo beta-furylovou skupinu, alfa-thienylovou nebo beta-thienylovou skupinu, alfa-naftylovou nebo beta-naftylovou skupinu, 3,4-dimethoxyfenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována fenylovou, methylovou nebo methoxylovou skupinou,  
 n je celé číslo o hodnotě 0 až 5, přičemž znamená-li Ar fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou shora uvedeným způsobem, nebo naftylovou skupinu, má n hodnotu 0 nebo 1,  
 R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,  
 THP představuje 2-tetrahydropyranylovou skupinu,  
 W znamená jednoduchou vazbu nebo cis-dvojnou vazbu a  
 Z představuje jednoduchou vazbu nebo trans-dvojnou vazbu,  
 vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

Ar, n, R, THP a Z mají shora uvedený význam,  
 nechá reagovat s ylidem vzorce



za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Ar, n, R, THP a Z mají shora uvedený význam a W představuje cis-dvojnou vazbu, a takto vzniklý produkt se popřípadě hydrogenací převede na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém Ar, n, R, THP a Z mají shora uvedený význam a W představuje jednoduchou vazbu.