

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 101430

Patent dodatkowy
do patentu _____

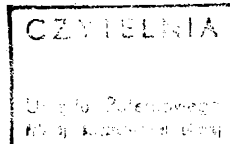
Zgłoszono: 17.12.73 (P. 190946)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.75

Opis patentowy opublikowano: 20.04.1979

Int. Cl.² C07C 177/00
//A61K 31/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklopentanu, użytecznych jako związki pośrednie w syntezie nowych analogów prostaglandyn

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklopentanu, użytecznych jako związki pośrednie w syntezie nowych analogów prostaglandyn występujących w przyrodzie, zwłaszcza tych, które znajdują zastosowanie w procesie wytwarzania nowych ω -pentanorprostaglandyn podstawionych w pozycji 15.

Omawiane nowe związki określone są wzorem 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_n-$ lub grupę o wzorze $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^2$, w których to wzorach n jest liczbą całkowitą 0–5 jeżeli Z we wzorze 1 oznacza wiązanie pojedyncze albo n jest liczbą całkowitą 1–5 jeżeli Z we wzorze 1 oznacza wiązanie podwójne trans, n jest liczbą całkowitą 1–4, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, a Ar oznacza grupę α – lub β -furylową, α – lub β -naftyłową, grupę fenyłową, 3,4-dwumetoksyfenylową, 3,4-metylenodwuoksyfenylową, 3,4,5-trójetoksyfenylową lub grupę fenyłową podstawioną jako jedynym podstawnikiem atomem chlorowca, grupą trójtfluorometylową, fenyłową, niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową, a we wzorze 1 W oznacza wiązanie pojedyncze lub wiązanie podwójne cis, M oznacza = O lub grupę o wzorze 2, THP oznacza grupę czterowodoropiranyłową, R' oznacza grupę p-bifenyłową, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1 polega na poddaniu reakcji nowego związku o wzorze 3, w którym A, M, W, Z, R i THP mają wyżej podane znaczenie, w p-fenylufenolem, w obecności dwucykloheksylokarbodiimidu i w razie potrzeby, na utlenieniu otrzymanego związku o wzorze 1, w którym M oznacza grupę o wzorze 2, do związku o wzorze 1, w którym Z oznacza = O.

Nowe estry p-bifenyłowe można wytwarzać przyłączając do cząsteczki prekursora prostaglandyny grupę p-bifenyłową w różnych stadiach syntezy prostaglandyny. Schemat przedstawiony na rysunku ilustruje takie właśnie postępowanie.

W każdym przypadku grupę p-bifenyłową wprowadza się na drodze reakcji estryfikacji, którą najkorzystniej przeprowadza się poddając prostaglandynę lub jej prekursor działaniu p-fenylufenolu w stosunku molowym

1 : 1 do 1 : 10, w obecności 1–2 moli dwucykloheksylokarbodwuimidu, w obojętnym rozpuszczalniku, zwykle w chlorku metylenu. Jako substrat w opisanej reakcji stosuje się dowolny analog prostaglandyny. Na przykład, jak przedstawiono na schemacie, związek o wzorze 4 można bezpośrednio przeprowadzić w związek o wzorze 5, albo związek o wzorze 6 najpierw poddać estryfikacji do związku o wzorze 7, a następnie utlenić do związku o wzorze 5.

Jak wynika stąd estry p-bifenyłowe można stosować jako substraty do wytwarzania prostaglandyn serii 1 lub zero. Otrzymuje się wówczas odpowiadające im estry p-bifenyłowe prostaglandyn z serii 1 lub zero.

W przypadku konieczności oczyszczania chromatograficznego otrzymanych produktów stosuje się odpowiednie nośniki chromatograficzne, takie jak obojętny tlenek glinu lub żel krzemionkowy, korzystnie żel krzemionkowy o granulacji 60–200 mesh. Rozdział chromatograficzny prowadzi się w obojętnych rozpuszczalnikach, takich jak eter, octan etylu, benzen, chloroform, chlorek metylenu, cykloheksan lub n-heksan w sposób opisany dokładniej w przykładach.

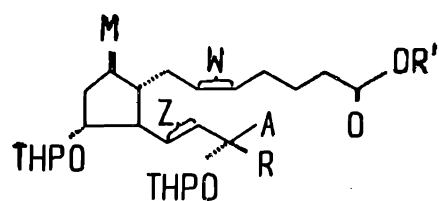
Następujące przykłady są ilustracją sposobu według wynalazku. W przykładach tych temperaturę wyrażono w stopniach Celsjusza, zaś temperatury topnienia i temperatury wrzenia są niekorygowane; oznaczano je w warunkach prowadzenia reakcji.

Przykład I. Roztwór 1 równoważnika kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwu[(czterowodoropiranyl-2)oksy]-16-fenilo-cis, trans- ω -tetranorprostadien-5,13-owego, 10 równoważników p-fenylfenolu i 1,25 równoważnika dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu miesza się całą noc, zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany produkt oczyszcza się przy użyciu kolumny chromatograficznej, otrzymując ester p-bifenyłowy kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwu[(czterowodoropiranyl-2)oksy]-16-fenilocis, trans- ω -tetranorprostadien-5,13-owego.

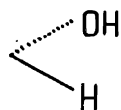
Przykład II. Roztwór 1 równoważnika kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -dwu [(czterowodoropiranyl-2)oksy]-16-fenilo-cis, trans- ω -tetranorprostadien-5,13-owego, 10 równoważników p-fenylfenolu i 1,25 równoważnika dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu miesza się całą noc, zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej, otrzymując ester p-bifenyłowy kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -dwu- [(czterowodoropiranyl-2)oksy]-16-fenilocis, trans- ω -tetranorprostadien-5,13-owego.

Zastrzeżenie patentowe

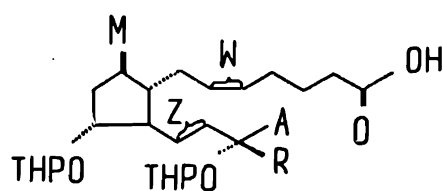
Sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklopentanu o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_n-$ lub grupę o wzorze $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^2$, w których to wzorach n jest liczbą całkowitą 0–5 jeżeli Z we wzorze 1 oznacza wiązanie pojedyncze albo n jest liczbą całkowitą 1–5 jeżeli Z we wzorze 1 oznacza wiązanie podwójne trans, m jest liczbą całkowitą 1–4, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, a Ar oznacza grupę α – lub β – furyłową, α – lub β -tienylową, α – lub β -naftyłową, grupę fenyłową, 3,4-dwumetoksyfenylową, 3,4-metylenodwuoksyfenylową, 3,4,5-trójmetoksyfenylową lub grupę fenyłową podstawioną jako jedynym podstawnikiem atomem chlorowca, grupę trójfluorometyłową, fenyłową, niższą grupę alkilową lub niższą grupą alkoksylową, a we wzorze 1 W oznacza wiązanie pojedyncze lub wiązanie podwójne cis, M oznacza = O lub grupę o wzorze 2, THP oznacza grupę czterowodoropiranyłową, R' oznacza grupę p-bifenyłową, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 3, w którym A, M, W, Z, R i THP mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z p-fenylfenolem, w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu 1, w razie potrzeby, utlenia się otrzymany związek o wzorze 1, w którym M oznacza grupę o wzorze 2 do związku o wzorze 1, w którym M oznacza = O.



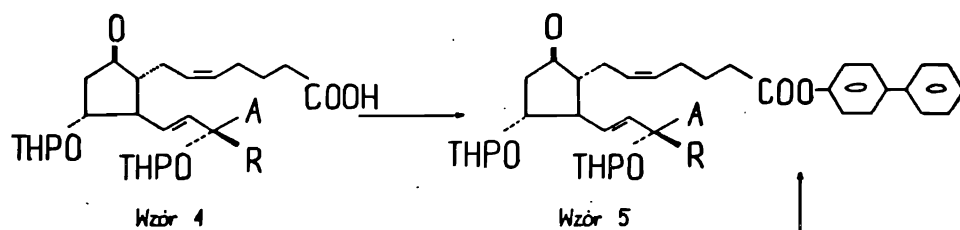
Wzór 1



Wzór 2

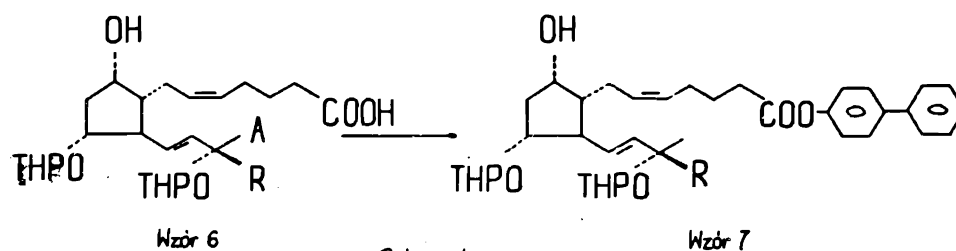


Wzór 3



Wzór 4

Wzór 5



Wzór 6

Wzór 7

Schemat