



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229882

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 01 02 83
(21) (PV 638-83)

(51) Int. Cl.³
C 07 J 9/00//
A 61 K 31/575

(40) Zveřejněno 28 10 83

(45) Vydáno 15 04 86

(75)

Autor vynálezu

HALÁSKOVÁ JARMILA prom. chem. CSc., SCHWARZ VLADIMÍR RNDr. CSc.,
PRAHA

(54) Způsob izolace metylesteru kyseliny 3 α , 7 α -diacetoxy-12 α -metansulfonyloxy-5 β -cholanové

Metylester kyseliny 3 α , 7 α -diacetoxy-12 α -metansulfonyloxy-5 β -cholanové se izoluje po skončené reakci metansulfonylchloridu s metylesterem kyseliny 3 α , 7 α -diacetoxy-12 α -hydroxy-5 β -cholanové v pyridinu nalitím reakční směsi do ledem ochlazeného vodného roztoku minerální kyseliny, načež se produkt odsaje, promyje do neutrality a vysuší.

Vynález se týká způsobu izolace metylesteru kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-12alfa-metansulfonyloxy-5beta-cholanové, která je důležitým meziproduktem parciální syntézy kyseliny chenodesoxycholové a ursodesoxycholové, steroidních léčiv pro rozpouštění žlučových kamenů.

První, kdo využil titulní sloučeninu v syntéze kyseliny chenodesoxycholové, byl Chen (US patent č. 3 998 859; Synthesis 1976, 125). Titulní látka se připravuje obvyklým postupem reakcí metansulfonylchloridu s metylesterem kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-12alfa-hydroxy-5beta-cholanové v pyridinu za bezvodých podmínek a v inertní atmosféře. Izolovaná titulní sloučenina se pak podrobí odštěpení kyseliny metansulfonové za vzniku metylesteru kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-5beta-chol-11-enové, který po hydrogenaci a hydrolýze poskytuje kyselinu chenodesoxycholovou.

Izolace titulní sloučeniny z reakční směsi po skončené reakci metansulfonylchloridu s metylesterem kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-12alfa-hydroxy-5beta-cholanové v pyridinu se provádí nalitím do ledové vody, nasycené chloridem sodným, a několikanásobnou extrakcí éterem. Spojené éterové extrakty se pak koncentrují na sirupovitý produkt, který se extrahuje kontinuálně hexanem za zvýšené teploty po dobu 20 hodin, z kterého se pak izoluje krystalická titulní sloučenina o teplotě tání 85 až 88 °C.

Nevýhodou uvedeného postupu izolace titulní sloučeniny je zdlouhavost a komplikovanost. Pro extrakci je nutno používat hořlaviny I. třídy, pro technologické využití postupu je nutné používat složité zařízení a v produktu zůstává vždy obsaženo určité množství pyridinu, který je příčinou nestálosti produktu. Produkt je nutno uchovávat pouze za snížené teploty nebo jej ihned použít v dalším reakčním stupni, jinak dochází rychle k jeho rostoucímu znečištění rozkladnými produkty.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob izolace metylesteru kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-12alfa-metansulfonyloxy-5beta-cholanové podle vynálezu, vyznačující se tím, že reakční směs po skončené reakci metansulfonylchloridu s metylesterem kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-12alfa-hydroxy-5beta-cholanové v pyridinu se nalije za míchání do ledu ochlazeného zředěného vodného roztoku minerální kyseliny, načež se vyloučená sraženina produktu odsaje, promyje do neutrality vodou a vysuší. Reakční směs se rozkládá při teplotě 0 až 5 °C, s výhodou při 0 °C, vodným prostředím obsahujícím nejméně 1,1 ekvivalentního množství minerální kyseliny, vztaženého na množství použitého pyridinu. Takto získaný produkt je zcela zbaven pyridinu a je tudíž stálý při teplotě místnosti. Produkt získaný způsobem podle vynálezu je ve všech ohledech totožný s produktem izolovaným dřívějším postupem vyjme vyšší teploty tání (134 až 136 °C). Produkt izolovaný způsobem podle vynálezu je dostatečně čistý pro další reakční stupeň a lze jej získat v téměř kvantitativním výtěžku.

Pro neutralizaci pyridinu a izolaci produktu z reakční směsi lze použít jakoukoliv minerální kyselinu, s výhodou kyselinu chlorovodíkovou zředěnou na cca 3% roztok, použitou v přebytku na množství pyridinu přítomné v reakční směsi. Maximální hmotnostní koncentrace kyseliny chlorovodíkové je 5 %, protože při vyšší koncentraci se produkt zpravidla nevylučuje v pevné, dobře filtrovatelné formě.

Způsob podle vynálezu ilustrují dále uvedené příklady, aniž by způsob podle vynálezu jakkoliv omezovaly.

P ř í k l a d 1

45,2 g metylesteru kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-12alfa-hydroxy-5beta-cholanové se rozpustí v 136 ml pyridinu za vyloučení vzdušné vlhkosti a v inertní atmosféře. Roztok se ochladí na 0 °C a za míchání a chlazení se přikape 14,5 g metansulfonylchloridu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřestoupila +2 °C. Po skončeném přidávání metan-

sulfonylchloridu se reakční směs nechá oteplít na teplotu místnosti a míchá ještě 24 hodin. Po skončené reakci se směs přikapává za míchání do 2,3 litru ledem ochlazené 3% kyseliny chlorovodíkové. Vyloučený pevný produkt se odsaje, promyje do neutrality vodou a vysuší do konstantní hmotnosti v sušárně při teplotě do 50 °C. Získá se 50,5 g metylesteru kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-12alfa-metansulfonyloxy-5beta-cholanové, teplota tání 134 až 136 °C, $[\alpha]_D^{20} = +54^{\circ}$ (dioxan).

P ř í k l a d 2

Pokus se provede analogicky jako v příkladu 1, ale po skončené reakci se směs přikapává za míchání do 3,4 litru 2% roztoku kyseliny chlorovodíkové, ochlazené na 5 °C. Výtěžek a kvalita produktu jsou stejné jako v příkladu 1.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob izolace metylesteru kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-12alfa-metansulfonyloxy-5beta-cholanové z reakční směsi po ukončení reakce metansulfonylchloridu s metylesterem kyseliny 3alfa,7alfa-diacetoxy-12alfa-hydroxy-5beta-cholanové v prostředí pyridinu, vyznačující se tím, že se reakční směs rozkládá při teplotě 0 až 5 °C, s výhodou při 0 °C, vodným prostředím obsahujícím nejméně 1,1 ekvivalentního množství minerální kyseliny, vztaženo na množství použitého pyridinu, načež se vyloučený produkt izoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako vodného prostředí s obsahem minerální kyseliny používá vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o hmotnostní koncentraci maximálně 5 %, s výhodou 3 %.