



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

230236
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00//
A 61 K 31/557

(22) Přihlášeno 15 02 83
(21) (PV 1021-83)

(40) Zveřejněno 25 11 83

(45) Vydáno 15 08 86

(75)
Autor vynálezu

ŠPAČEK MIROSLAV ing., NERATOVICE, EICHLER PAVEL ing., MĚLNÍK, STANĚK JAN ing. CSc., VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA, DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc., NERATOVICE, JEŽEK KAREL dr. CSc., PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, ČAPEK KAREL ing. CSc., STANĚK JAN RNDr. CSc., PRAHA STIBOR IVAN ing. CSc., PRAHA, VESELÝ IVAN ing. CSc., ROKYCANY, ČERNÝ MILOSLAV ing., DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr., NERATOVICE

(54) Způsob výroby prostanoidů

1

Vynález se týká způsobu výroby prostanoidů obecného vzorce I, kde

X je OH nebo OR¹, kde R¹ je alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku

R je alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenoxyskupina, popřípadě substituovaná 1 až 2 substituenty, jako chlor, fluor, trifluormethyl nebo methoxyskupina,

A je vodík nebo hydroxyl,

B je vodík nebo hydroxyl, přičemž platí je-li A vodík je B hydroxyl a je-li A hydroxyl pak je B vodík, nebo

A + B společně značí atom kyslíku, n je 1 až 4.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce I jsou označovány jako deriváty prostaglandinu — prostanoidy, vykazující významné farmakologické vlastnosti. Nalezly použití v humánní medicíně i veterinární medicíně. Jejich luteolytické účinnosti (např. preparát Cloprostenol, Fluprostenol, Tiaprost a další viz Chem. Eng. News 16, 30 (1982)) se využívá při synchronizaci říje hospodářských zvířat a synchronizaci porodů prasnic. Další deriváty (např. PGE₁, PGE₂, Sulproston) nalezly použití v humánní medicíně hlavně v oblasti porodnictví a chorob krevního oběhu. Poslední stupeň syntesy látek obecného vzorce I je v převážné vět-

2

šině založen na odstranění chránicí skupiny Y z hydroxylových skupin na uhlících 11 a 15 (prostaglandinové číslování) ze sloučenin obecného vzorce II, kde

X, R, A, B a n mají shora uvedený význam a

Y značí methoxymethyl-, benzyloxymethyl-, 1-ethoxyethyl-, 1-methyl-1-methoxyethyl-, 1-alkoxybenzyl- obsahující v alkokyskupině 1 až 4 atomy uhlíku, tetrahydrofuryl-, tetrahydropyranyl-, 4-methoxytetrahydropyranyl.

Doposud se odstranění chránicí skupiny Y provádí působením kyselin v prostředí vodných roztoků organických rozpouštědel. Nejčastěji používanými činidly jsou: 20 až 40% kyselina octová, směs kyseliny octové—vody a tetrahydrofuranu v různých poměrech, kyselina chlorovodíková—dioxan, kyselina chlorovodíková—tetrahydrofuran, kyselina p-toluensulfonová — vodný roztok methanolu, kyselina šťavelová a podobně (viz například knihy: Protective Groups in Organic Chemistry (Ed. J. F. W. McOmie) Plenum Press, London 1973; Protective Groups in Organic Synthesis T. W. Green, J. Wiley, 1982, Čs. AO č. 182 791, Čs. AO č. 192 456). Tyto způsoby odstranění chránicí skupiny mají řadu nevýhod: a) snadnost hydrolysy závisí na poloze chráněné skupiny, jejím o-

kolí a přítomnosti dalších funkčních skupin; b) v řadě případů je reakční doba neúměrně dlouhá (až 20 hodin); c) výtěžky při reakcích nejsou vždy dobře reprodukovatelné; d) dokonalé odstranění zbytků kys. octové od produktu je nákladná operace a často má za následky snížení výtěžku. Další způsoby deprotektace pomocí methanolysy za katalysy iontoměníčů v $H^{(+)}$ cyklu (Synth. Commun. 9, 271 (1979) a Synthesis 1979, 618) není možné v řadě sloučenin obsahujících COOH skupinu použít. V tomto případě dochází k částečné esterifikaci karboxylové funkce a vedle žádaného produktu se získá i jeho methylester. Známý chráněný způsob odstraňování chránicí skupiny využívající iontoměníče v $H^{(+)}$ cyklu v prostředí vodného methanolu přinesl významné zlepšení pouze pro 1-alkoxybenzylideriváty.

Na tyto známé způsoby navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který uvedené nevýhody odstraňuje. Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se na sloučeninu obecného vzorce II působí iontoměníčem v $H^{(+)}$ cyklu obsahujícím $-SO_3H$ skupinu v prostředí vodného roztoku alifatického ketonu obsahujícího 3 až 6 atomů uhlíku nebo — až 6-členného cyklického etheru při teplotě reakční směsi 10 až 60 °C. Jako alifatický keton se s výhodou použije aceton nebo methylethylketon a jako cyklický ether tetrahydrofuran nebo dioxan, přičemž objemový poměr vody k organickému rozpouštědlu je 1:0,5 až 10, s výhodou 1:2 až 4. Jako iontoměníče se s výhodou použije AG 50, 4G 50 W, Dowex 50, Dowex 50 W, Nafion H a podobně. Reakce se provádí tak, že se k roztoku látky obecného vzorce II ve výše uvedeném rozpouštělovém systému přidá iontoměníč v $H^{(+)}$ cyklu a reakční směs se míchá při výše uvedené teplotě. Průběh reakce je možné snadno sledovat pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po ukončení reakce ($\frac{1}{4}$ až 3 hodiny) se iontoměníč odfiltruje, promyje malým množstvím téhož rozpouštědla a spojené podíly se zahustí na rotační odparce (odpaření organických rozpouštědel) za sníženého tlaku. Z destilačního zbytku (převážně vodná fáze) se produkt extrahuje vhodným nízkovroucím rozpouštědlem, s výhodou dichlormethanem, dichlorethanem, chloroformem, ethylacetátem. Po vysušení spojených extraktů a odpaření rozpouštědla se získá velmi čistý produkt ve vysokém výtěžku.

Uvedený způsob podle vynálezu má následující výhody: a) reakci je možné provést za mírných reakčních podmínek, b) používá snadno dostupných a levných činidel z hygienického a bezpečnostního hlediska nezávadných, přičemž iontoměníč je možné použít několikrát po sobě, aniž je nutné provést jeho regeneraci, c) reakční směs se snadno zpracovává, získaný produkt je vysoce čistý a výtěžky jsou vysoké. Z uvedeného

ho vyplývá i ekonomická výhodnost celého postupu.

Způsob podle vynálezu je dokumentován na několika konkrétních příkladech, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezuji rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

K roztoku 2,5 gramu sloučeniny obecného vzorce II, kde $A = H$, $B = OH$, $X = OH$, $Y = C_6H_5CHOCH_3$, $R = m-CF_3C_6H_4O$, $n = 1$, v 75 ml směsi aceton voda v poměru 7:3 bylo přidáno 2 g Dowexu 50 v $H^{(+)}$ cyklu. Po 30 minutách intenzivního míchání při teplotě 20 až 25 °C (průběh reakce sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu) byl iontoměníč odsát, promyt 5 ml téhož rozpouštědla, aceton oddestilován na rotační vakuové odparce a vodná fáze extrahována 4 × 50 ml dichlormethanu. Spojené podíly byly vysušeny síranem hořečnatým, rozpouštědla odpařena a získaný produkt obecného vzorce I, kde $A = H$, $B = OH$, $X = OH$, $R = m-CF_3C_6H_4O$, $n = 1$, byl sušen ve vakuu olejové vývěvy (tlak 133 až 160 Pa a teplota 20 až 25 °C) do konstantní hmotnosti. Bylo získáno 1,57 g (96 %) produktu, který je podle vysokotlaké kapalinové chromatografie 98,5%. Identita produktu byla prokázána porovnáním spektrálních charakteristik se standardem.

Příklad 2

K 5,2 g sloučeniny obecného vzorce II, kde $A = H$, $B = OH$, $X = OH$, $Y =$ tetrahydrofuryl-, $R = m-ClC_6H_4O$, $n = 1$, rozpouštěné ve 160 ml 70% vodného tetrahydrofuranu bylo přidáno 4 g Dowexu 50 W v $H^{(+)}$ cyklu. Po 1 hodině míchání při teplotě 35 až 40 °C byl Dowex 50 W odsát a reakční směs zpracována analogickým postupem jako v příkladu 1. Bylo získáno 3,79 g (97 %) produktu obecného vzorce I, kde $A = H$, $B = OH$, $X = OH$, $R = m-ClC_6H_4O$, $n = 1$, jehož struktura byla potvrzena porovnáním se standardem pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie.

Příklad 3

K roztoku 850 mg sloučeniny obecného vzorce II, kde $A + B =$ kyslík, $X = OH$, $Y = C_6H_5CHOCH_3$, $R = C_2H_5$, $n = 3$, v 17 ml 2-butanonu ve směsi s vodou v poměru 7,5 ku 2,5 bylo přidáno 0,25 g Nafionu v $H^{(+)}$ cyklu a za intenzivního míchání při teplotě 18 až 22 °C byl průběh reakce sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po 15 minutách byla reakce ukončena, iontoměníč odfiltrován a po analogickém zpracování reakční směsi jako v příkladu 1 bylo získáno 477 mg produktu obecného vzorce I kde $A + B = O$, $X = OH$, $R = C_2H_5$, $n = 3$, jehož

infračervené spektrum obsahuje pásy při 1745 cm^{-1} odpovídající valenční vibraci hetoskupiny v 5 členném cyklu, 1717 cm^{-1} a široký pás 2500 až 3190 cm^{-1} a 3500 až 3595 cm^{-1} odpovídají přítomnosti karboxylové funkce. Pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie bylo prokázáno, že obsahuje 96,5 % sloučeniny obecného vzorce I.

Příklad 4

K roztoku 3,6 g sloučeniny obecného vzor-

ce II, kde $A = \text{OH}$, $B = \text{H}$, $X = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $Y =$ tetrahydropyranyl-, $R = m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{O}$, $n = 1$, ve 110 ml 80% vodného acetonu bylo přidáno 1,2g Dowexu 50 v $\text{H}^{(+)}$ cyklu a po 15 minutách míchání při teplotě 20 až 25°C byl katalyzátor odfiltrován a reakční směs zpracována analogickým postupem jako v příkladu 1. Bylo získáno 2,21 g (96 %) produktu obecného vzorce I, kde $A = \text{OH}$, $B = \text{H}$, $X = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $R = m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{O}$, $n = 1$, který je identický se standardním preparátem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby prostanoidů obecného vzorce I, kde

X je OH nebo OR^1 , kde R^1 je alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R je alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyloxyskupina, popřípadě substituovaná 1 až 2 substituenty, jako chlor, fluor, trifluormethyl nebo methoxyskupina

A je vodík nebo hydroxyl,

B je hydroxyl nebo vodík, přičemž platí, je-li A vodík, je B hydroxyl, je-li A hydroxyl pak je B vodík nebo

$A + B$ společně značí atom kyslíku,

$n = 1$ až 4

odstraněním chránicích skupin ve významu Y ze sloučeniny obecného vzorce II, kde X , A , B , R a n mají shora uvedený význam a

Y značí methoxyethyl-, benzyloxymethyl-, 1-ethoxyethyl-, 1-methyl-1-methoxyethyl-, 1-alkoxybenzyl obsahující v alkoxylové skupině 1 až 4 atomy uhlíku, tetrahydrofuryl-, tetrahydropyranyl-, nebo 4-methoxytetrahydropyranylskupinu,

pomocí iontoměniče v $\text{H}^{(+)}$ cyklu v prostředí vodného roztoku organických rozpouštědel, vyznačující se tím, že se iontoměničem působí v prostředí vodného roztoku alifatických ketonů obsahujících 3 až 6 atomů uhlíku nebo 5- a 6-členných cyklických etherů v objemovém poměru vody k organickému rozpouštědлу $1 : 0,5$ až 10 při teplotě reakční směsi 10 až 60°C , načež se po odfiltrování iontoměniče organické rozpouštědlo oddestiluje a z vodné fáze se extrahuje produkt obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako alifatický keton použije aceton, 2-butanon.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako 5- nebo 6-členný cyklický ether použije tetrahydrofuran nebo dioxan.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako extrakční rozpouštědlo použije halogenovaný uhlovodík obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a 2 až 6 atomů chloru nebo ethylacetát.

