

ČESKÁ
REPUBLIKA

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

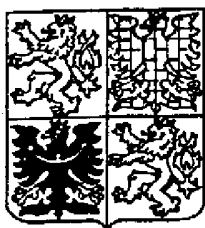
(21) 172-95

(13) A3

6(51)

C 07 C 405/00

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) 24.01.95

(40) 14.08.96

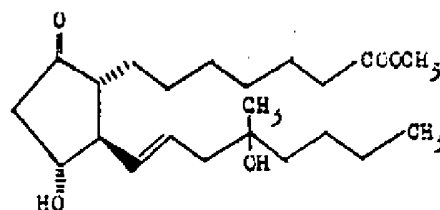
(12)

(71) Spolana a. s., Neratovice, CZ;

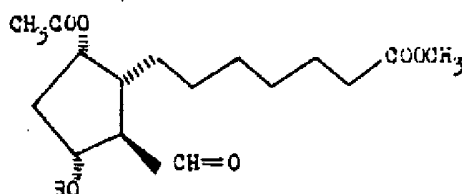
(72) Žák Bohumil ing., Neratovice, CZ;
Veselý Ivan ing. CSc., Neratovice, CZ;
Prošek Zdeněk ing., Neratovice, CZ;
Goldšmídová Dagmar ing., Neratovice, CZ;
Eichler Pavel ing., Mělník, CZ;
Paleček Jaroslav prof. ing. CSc., Praha, CZ;
Svoboda Jiří ing. CSc., Praha, CZ;
Kozmík Václav ing. CSc., Praha, CZ;

(54) Způsob výroby misoprostolu

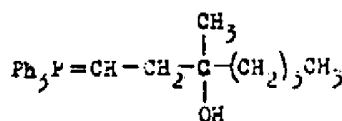
(57) Způsob výroby misoprostolu - prostaglandinu vzorce I, jehož podstata spočívá v přímé reakci snadno dostupného aldehydu obecného vzorce II, kde R značí tetrahydropyranovou nebo terc. butyldimethylsililovou skupinu, s ylidem vzorce III, v molárním poměru 1 : 1,2 - 2,0 při nízké teplotě -50 °C až 20 °C.



I.



II.

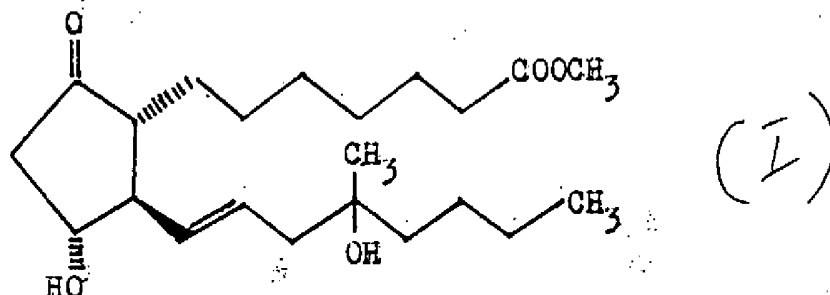


III.

Způsob výroby misoprostolu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby misoprostolu - prostaglandinu vzorce I.



Tyto prostaglandiny tvoří skupinu dvacetihlíkatých nenasycených polyhydroxylovaných mastných kyselin regulujících rozmanité funkce v lidském organismu. Jejich účinky jsou popsány na systém kardiovaskulární, respirační, reprodukční, gastrointestinální a další (W.D.Watkins, M.B. Peterson, J.R.Fletcher, Eds. v knize Prostaglandins in Clinical Practice, Raven Press, New York, 1989).

Dosavadní stav techniky

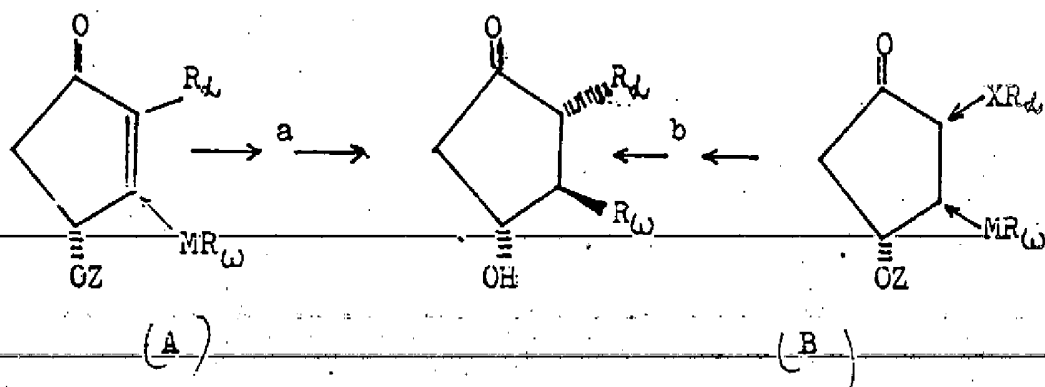
Poruchy tvorby prostaglandinů v lidském organismu z esenciálních mastných kyselin způsobené stresem, některými medikamenty apod. vyvolávají poruchy řady životně důležitých funkcí vedoucí často k vážným onemocněním. Například poruchy sekrece žaludečních šťáv jsou příčinou vředové choroby gastrointestinálního traktu, které se mohou vyskytnout po dlouhodobém podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv (aspirin, ibuprofen, indomethacin a další). Přestože bylo prokázáno, že tyto poruchy lze léčit pomocí přírodních prostaglandinů řady E, v klinické praxi při perorálním podávání se neosvědčily. Důvodem byla jejich rychlá metabolická deaktivace, chemická nestabilita a výskyt vedlejších nežádoucích účinků. Na základě rozsáhlého výzkumu bylo prokázáno, že modifikací spodního řetězce prostaglandinů řady E, například transpozicí hydroxylové skupiny z polohy C-15 (prostaglandinové

číslování) na kvarterní uhlíkový atom v poloze C-16 se získají analoga splňující požadavky klinické praxe z hlediska stability a účinnosti při perorálním podání včetně podstatného potlačení nežádoucích účinků. Z řady syntetických derivátů jsou v preklinickém zkoušení např. methylester

(±)-4,5-dehydro-15-deoxy-16-hydroxy-16-methylprostaglandinu E_1 , známý pod INN názvem Enisoprost (Clin.Sci.71 (S15), 75 (1986), U.S. pat.spis. 4,536,592, Aug. 20, 1985), methylester 16-methoxy-16-methylprostaglandinu E_1 , INN Mexiprostil (J. Med. Chem. 29, 1826 (1986), Hepatogastroenterol 34, 117 (1987), Prostaglandins 35, 639 (1988), U.S. pat. spis 4,547,521, Oct.15, 1985) s indikací regulace sekrece žaludečních šťáv a léčení vředové choroby gastrointestinálního traktu. U dalšího derivátu, (16R,S)-(±)-15-deoxy-16-vinylprostaglandinu E_2 , INN Viprostol, byly prokázány aktivní hypotensivní účinky při perorálním a transdermálním podávání (J.Med.Chem.25, 492 (1982), Federation Proceedings 42, 157 (1983), Euro.Pat.Appl. O 249 194 A2, 09.06.87). V současné době v klinické praxi nalezl uplatnění methylester (±)-15-deoxy-16-hydroxy-16-methylprostaglandinu E_1 , INN Misoprostol, s výraznými antisekretorickými a cytoprotektivními vlastnostmi. Hlavní indikační oblast tohoto preparátu je prevence vzniku vředů vyvolaných podáváním nesteroidních antiflogistik a léčení vředové choroby dvanácterníku a žaludku (Digestive Diseases and Sciences 30, 148 (1985), DICP The Annals of Pharmacotherapy 276, 282 (1989), Exp. Physiol. 76, 561 (1991), Medical Research Reviews 10, 149 (1990)).

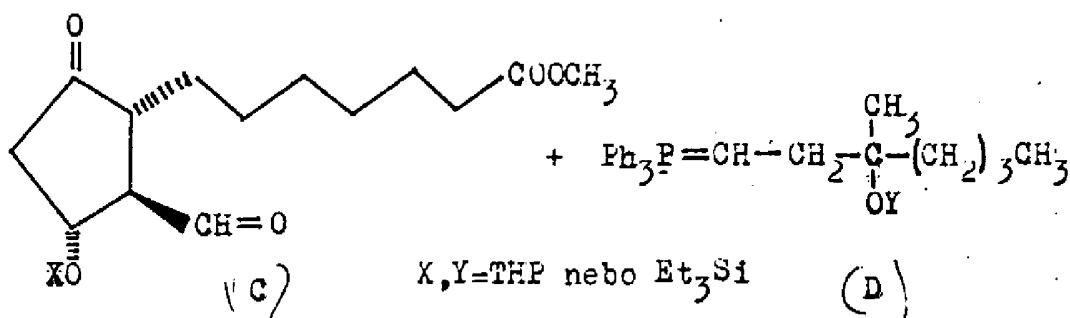
Mezi doposud známými postupy přípravy misoprostolu zaujímá významné místo jednak tzv. "dvousložková kopulace (Schema 1) založena na reakci cyklopentenového prekurzoru A s odpovídající metalokomplexní sloučeninou spodního řetězce R_ω (cesta a), jednak tzv. "třísložková sdružená kopulace" (cesta b), při níž se oba postranní řetězce R_α a R_ω připojí k 4-substituovanému cyklopentenovému skeletu v jednom reakčním stupni. Z je vhodná chránicí skupina.

Schema 1



Uvedená koncepce kuplážní strategie syntézy misoprostolu a příbuzných derivátů je v literatuře dobře dokumentována (J. Med. Chem. 32, 1001 (1989), H. Med. Chem. 26, 786 (1983), J. Org. Chem. 56, 2549 (1991), J. Med. Chem. 56, 2549 (1991), J. Med. Chem. 35, 694 (1992), Tetrahedron 48, 6393 (1992), U.S. pat. spis 4,547,521, Cet. 15, (1985), U.S. pat. spis 4,536,592, Aug. 20, (1985), PC Int. Appl. WO 86 04,330, Jul. 31, (1986), Ger. Offen. DE 3,207,470, Oct. 07 (1982), Euro, Pat. Appl. 0 173 753 A1 29.02.84, Organic Reactions Vol. 41, str. 135, J. Wiley and Sons, Inc., New York, 1992). Ačkoliv se tyto způsoby na první pohled jeví jako vysoce elegantní, jednoduché a tudíž i lukrativní, mají v praktickém provedení některé nevýhody. Především příprava potřebných prekurzorů řetězců R a zvláště R představuje mnohostupňovou, značně složitou syntézu a vyžaduje v řadě případů použití náročných technik (práce v inertní atmosféře za velmi nízkých teplot, absolutně bezvodé prostředí atd.) a neobvyklých, mnohdy nákladných činidel. V průmyslovém měřítku se uvedené postupy využívají jen výjimečně, přičemž výrobní kapacita je pravděpodobně z technologických důvodů poměrně omezená. Zajímavý přístup k syntéze misoprostolu chrání španělský patentový spis č. 545 634, May 16, (1986). Využívá Wittigovy reakce příslušného derivátu methyl(7-(2-formyl-3-hydroxy-5-oxocyklopentyl)heptanoátu C, ve kterém je hydroxylová funkce chráněna formou odpovídajícího tetrahydropyranyl nebo triethylsilyletheru (X=THP nebo Et₃Si) a 5-oxoskupina je volná nebo chráněna ve formě ethylenacetálu, s příslušným ylidem D, ve kterém je terciární hydroxylová skupina rovněž chráněna ve formě tetrahydropyranyl nebo triethylsilyletheru (Y=THP nebo Et₃Si) (Schema 2).

Schema 2



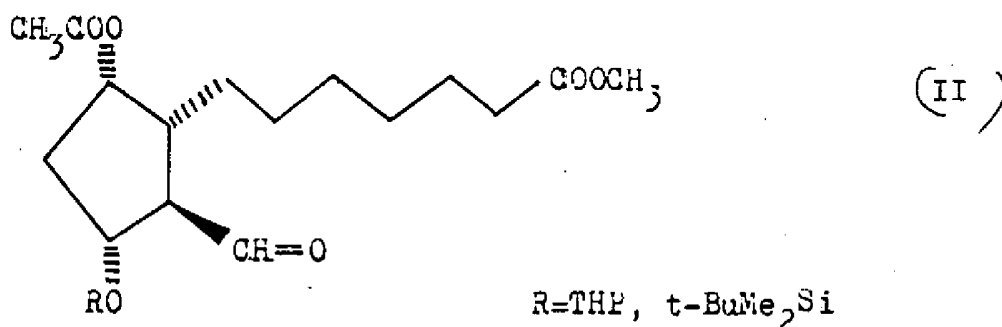
Podle uvedeného spisu se tímto způsobem získá žádaný produkt v relativně nízkém výtěžku 35 - 40 %, přičemž způsob jeho izolace je značně obtížný a nákladný. Mimoto na základě teoretických znalostí lze předpokládat velmi nízké výtěžky při provádění reakce s nechráněnou oxoskupinou v poloze 5 cyklopentanového kruhu.

Je také známo, že blokace hydroxylové funkce chránicí skupinou může vést ke snížení stereoselektivity olefinační reakce, což je nežádoucí, protože vysoká biologická účinnost této látky je podmíněna trans konfigurací vzniklé dvojné vazby (Chem.Rev. 89, 836 (1989), Chem. listy 86, 662 (1992)).

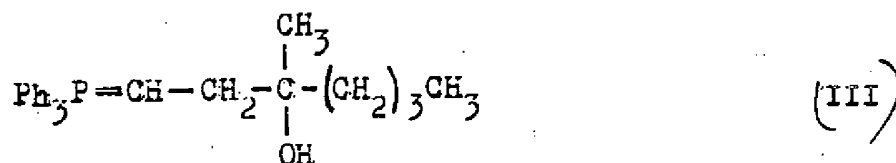
Další možnost přístupu k syntéze misoprostolu vycházející z tzv. Coreyho laktonu byla pouze teoreticky naznačena, avšak nebyla dosud experimentálně ověřena (Tetrahedron Lett. 23, 1067 (1982)). Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který celý postup přípravy misoprostolu zjednodušuje a poskytuje produkt s požadovaným izomerovým složením v dobrém výtěžku.

Podstata vynálezu

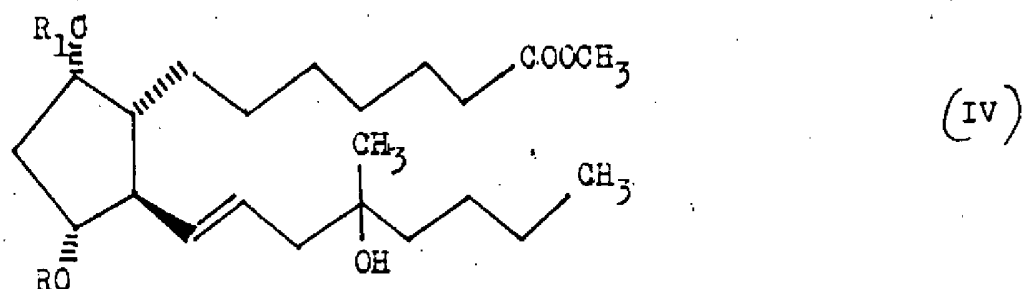
Podstata způsobu podle vynálezu spočívá na přímé reakci snadno dostupného aldehydu obecného vzorce II, kde R značí tetrahydropyranylovou nebo terc.butyldimethylsilylovou chránicí skupinu



a ylidem vzorce III

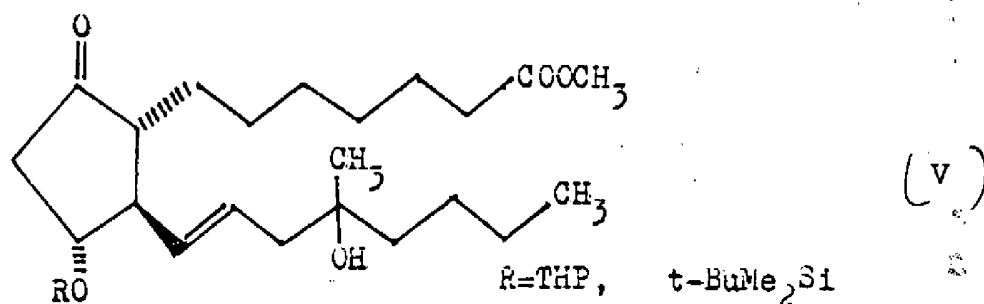


v molárním poměru aldehydu a ylidu 1 : 1,2 až 2,0 při nízké teplotě -50°C až -20°C . Reakce se provádí tak, že se v inertní atmosféře k suspenzi odpovídající fosfoniové soli ve vhodném aprotickém kyslíkatém rozpouštědle, s výhodou v tetrahydrofuranu, dimethoxyethanu nebo dioxanu přidá za intenzivního míchání při teplotě -65°C až -20°C roztok silné báze, s výhodou n-butyllithium v hexanu nebo dimsylsodium v dimethylsulfoxidu během 10 až 30 minut. Reakční směs se ponechá ohřát na teplotu místnosti, získaný sytý tmavočervený roztok ylidu vzorce III se znovu ochladí na teplotu -50°C až -20°C a pak se přidá aldehyd vzorce II rozpuštěný v příslušném shora uvedeném rozpouštědle. V míchání se pokračuje při uvedené teplotě po dobu 5 až 30 minut. Průběh reakce se sleduje pomocí tlc nebo HPLC analýzy. Po ukončení reakce se směs zředí organickým rozpouštědlem (např. ethylacetátem, tetrahydrofuranem nebo dimethoxyethanem); zbytek činidla se rozloží přidávkem nasyceného roztoku chloridu amonného, organická fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje výše uvedeným rozpouštědlem. Po běžně známém způsobu zpracování se izolovaný produkt obecného vzorce IV,



kde R má vpředu uvedený $\text{R}=\text{THP}, \text{t-BuMe}_2\text{Si}$ $\text{R}_1=\text{CH}_3\text{CO}, \text{H}$ význam a R_1 značí acetylovou skupinu, přečistí pomocí filtrace na sloupci silikagelu. Odstranění chránící acetylové skupiny se provede působením bazických činidel v prostředí přebytku alkanolu s výhodou methanolu, ethanolu nebo propanolu, za míchání při teplotě 30°C až 70°C . Jako bazické činidlo lze s výhodou použít bezvodý uhličitán draselný, octan draselný nebo alkoholáty

alkalických kovů. Po ukončení deproteckce, jejíž průběh je možné sledovat pomocí tlc nebo glc analýzy, se reakční směs pokud obsahuje pevnou fázi zfiltruje a filtrát se neutralizuje kyselinou octovou, šťavelovou nebo natriumhydrogensulfátem, přičemž je výhodné průběh neutralizace kontrolovat pH-metrem. Po běžném zpracování reakční směsi se získá hydroxyderivát obecného vzorce IV (R má vpředu uvedený význam a R_1 značí vodík), ve kterém se volná hydroxylová skupina v poloze 9 dále oxiduje v prostředí halogenovaného uhlovodíku, s výhodou dichlormethanu nebo 1,2-dichlorethanu při teplotě 20 °C až 50 °C komplexem pyridinu a oxidu chromového, přičemž molární poměr hydroxyderivátu a činidla je 1 : 5 až 15. Po ukončené oxidaci sledované tlc analýzou se reakční směs zfiltruje, pevné podíly se promyjí uvedeným chlorovaným rozpouštědlem a ze spojených filtrátů se po odpaření rozpouštědla za vakua získá surový produkt, ze kterého se kolonovou chromatografií izoluje oxoderivát obecného vzorce V, kde R má vpředu uvedený význam.



Popsanou oxidací je také možno provést Jonesovým činidlem. Deprotekci hydroxylové skupiny na uhlíku C-11 se provádí působením kyselých reagujících činidel. Při tom je výhodné použít kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, benzensulfonovou, p-toluensulfonovou nebo iontoměnič v H^+ cyklu v prostředí tetrahydrofuranu, acetonu, methylethylketonu, kyseliny octové, případně jejich směsí s vodou při teplotě -15 °C až +50 °C. Průběh reakce je možné sledovat pomocí tlc analýzy. Po ukončení reakce se směs zředí vhodným rozpouštědlem, např. ethylacetátem nebo tetrahydrofuranem, vodná fáze se oddělí, extrahuje uvedeným rozpouštědlem a spojené extrakty se zpracují obvyklou technikou. Ze surového produktu se preparativní chromatografií izoluje prakticky čistá substance vzorce I.

Výhodou způsobu podle vynálezu je jednoduché a časově nenáročné provedení jednotlivých reakčních stupňů, snadná izolace

meziproduktů i konečného produktu v relativně vysokých výtěžcích. Další výhodou je to, že postup používá levných a snadno regenerovatelných rozpouštědel s minimálním množstvím odpadů, takže je výhodný i z hlediska ochrany životního prostředí.

Vynález a jeho účinky jsou blíže dokumentovány v následujících příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

K suspenzi 6,25 g

K suspenzi 6,25 g (3-hydroxy-3-methylheptyl)trifenylfosfoniumjodidu v 40 ml suchého tetrahydrofuranu bylo pod dusíkem po ochlazení na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ za míchání přikapáno 10 ml 2,4 M roztoku n-butyl-lithia v hexanu během 10 minut tak, aby teplota nepřekročila $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla dále míchána 2 hodiny za samovolného ohřevu na laboratorní teplotu. Vzniklý sytě červený roztok ylidu III byl ochlazen na $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak k němu byl přidán roztok 2,4 g aldehydu vzorce II (R=THP skupina) v 20 ml suchého tetrahydrofuranu. Teplota reakční směsi byla udržována $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 hodin a $0\text{ až }5\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodinu.

K oranžové reakční směsi bylo po dalších 30 minutách míchání, kdy již neobsahuje podle tlc analýzy (silikagel, benzen-ethylacetát 10:1) výchozí aldehyd, přidáno zvolna 50 ml ethylacetátu a 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Vodná fáze byla oddělena, extrahována dvakrát 40 ml ethylacetátu a spojené organické podíly byly po promytí 50 ml vody a 50 ml nasycené solanky vysušeny síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za vakua byl olejovitý zbytek zpracován sloupcovou chromatografií (220 g silikagelu, soustava benzen-ethylacetát 3:1). Odpařením frakcí obsahujících produkt bylo získáno 1,52 g (50 % teorie) prakticky čistého acetátu IV (R=THP, $R_1=\text{CH}_2\text{CO}$ skupina), jehož identita byla prokázána elementární analýzou, IČ, ^1H a ^{13}C -NMR spektry.

Příklad 2

K 3,8 g fosfoniové soli (viz příklad 1) suspendované v 15 ml suchého tetrahydrofuranu bylo pod dusíkem při $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidáno 6,2 ml 2,35 M roztoku n-butyllithia v hexanu. Reakční směs byla bez chlazení míchána po dobu 25 minut. K červenooranžovému roztoku ylidu III bylo po ochlazení na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidáno 1,8 g aldehydu vzorce II (R=terc.butyldimethylsilylová skupina) rozpuštěného v 15 ml suchého tetrahydrofuranu. Směs pak byla míchána 2 hodiny při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 1 hodinu při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, kdy podle tlc analýzy provedené za zhora uvedených podmínek již reakční směs neobsahovala výchozí aldehyd. Reakce byla ukončena přidavkem 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, vodná fáze byla oddělena a extrahována dvakrát 10 ml ethylacetátu. Spojené organické podíly byly promyty 20 ml vody, 20 ml nasycené solanky a vysušeny síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědel za vakua bylo získáno 4,53 g viskozního oleje, který po zpracování sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent dichlormethan-ethylacetát 97:3) poskytl 0,42 g (22 % teorie) prakticky čistého acetátu IV (R=terc.BuMe₂Si skupina a R₁=CH₂CO skupina). Struktura produktu byla prokázána IČ, MS, ¹H a ¹³C-NMR spektry.

Příklad 3

K roztoku 8,0 g acetátu IV (z příkladu 1) ve 100 ml suchého methanolu byly přidány 3 g žíhaného uhličitanu draselného a směs byla míchána při teplotě $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Po této době byla provedena tlc analýza (silikagel, soustava ethylacetát-hexan 1:1) a směs, která již prakticky neobsahovala výchozí látku byla okyselena přidavkem 2,8 ml kyseliny octové. Většina methanolu byla odpařena za vakua, zbylý řídký olej byl zředěn 200 ml ethylacetátu, roztok byl postupně promyt třikrát 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitnu sodného, dvakrát 50 ml nasycené solanky a vysušen síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla za vakua bylo získáno 6,6 g hydroxyderivátu IV (R=THP skupina, R₁=H), který byl dle tlc analýzy za výše uvedených podmínek jednotný (R_F=0,55) a jehož identita byla prokázána elementární analýzou, IČ a ¹H-NMR spektry.

Příklad 4

K roztoku 0,37 g acetátu IV (z příkladu 2) v 3 ml suchého methanolu bylo přidáno 0,41 ml 1,12 M roztoku methoxidu sodného v methanolu. Reakční směs byla ponechána při laboratorní teplotě přes noc, protože ale podle tlc analýzy nebyla reakce ukončena, byla směs zahřívána k varu po dobu 8 hodin, kdy již neobsahovala výchozí surovinu. Báze byla zneutralizována přidávkem pevného oxidu uhličitého a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Odparek byl rozpuštěn v 10 ml ethylacetátu, promyt čtyřikrát 2 ml vody a organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla za vakua bylo získáno 0,33 g hydroxyderivátu IV (R=terc-butyldimethylsilylová skupina, $R_1=H$), který byl na základě tlc analýzy (silikagel, soustava benzen-dioxan-ethylacetát 90:7:3) dále chromatograficky přečištěn (soustava hexan - ethylacetát (gradient 5 až 20 %)) a nakonec bylo získáno 0,163 g čistého produktu IV, jehož identita byla prokázána změřením IČ, MS, 1H a ^{13}C -NMR spekter.

Příklad 5

K roztoku 6,0 g hydroxiderivátu IV (z příkladu 3) v 100 ml suchého dimethylformamidu se přidalo za míchání při laboratorní teplotě 6 g pyridiniumdichromátu a 0,5 g pyridiniumtrifluoracetátu. Reakční směs byla míchána při uvedené teplotě po dobu 10 hodin, kdy podle tlc analýzy neobsahuje prakticky výchozí látku. Reakční směs byla zředěna 100 ml vody a produkt byl extrahován pětkrát 50 ml etheru. Spojené etherické podíly byly promyty dvakrát 50 ml nasycené solanky a vysušeny síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua a olejovitý zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií na silikagelu s použitím eluční soustavy ethylacetát - benzen 1:2. Tímto způsobem bylo získáno 4,9 g oxoderivátu vzorce V (R=THP skupina), který byl podle tlc analýzy jednotný (silikagel, soustava hexan - ethylacetát 1:1, $R_F=0,7$), jehož identita byla potvrzena elementární analýzou, IČ a 1H -NMR spektry.

Příklad 6

K roztoku 0,123 g hydroxyderivátu IV (z příkladu 4) v 3 ml suchého dichlormethanu bylo za míchání při laboratorní teplotě přidáno 0,139 g pyridiniumdichromátu a 44 mg molekulového síta Potassit 3A. Směs byla ochlazena na 0 °C a dále k ní bylo přidáno 24 ml kyseliny octové. Směs byla míchána při teplotě 5 až 8 °C po dobu 3 hodin. Obsah byl zředěn přidavkem 12 ml terc.butylmethyletheru, po další hodině míchání byla směs zfiltrována přes sloupeček silikagelu, který byl promyt 10 ml MTBE. Odpařením filtrátu za vakua bylo získáno 0,14 g oleje, který po chromatografickém přečištění (silikagel, soustava hexan - 10 % ethylacetátu) poskytl 108 mg oxoproduktu vzorce V (R=terc.butyldimethylsilylová skupina), jehož identita byla potvrzena IČ, MS, ^1H a ^{13}C -NMR spektry.

Příklad 7

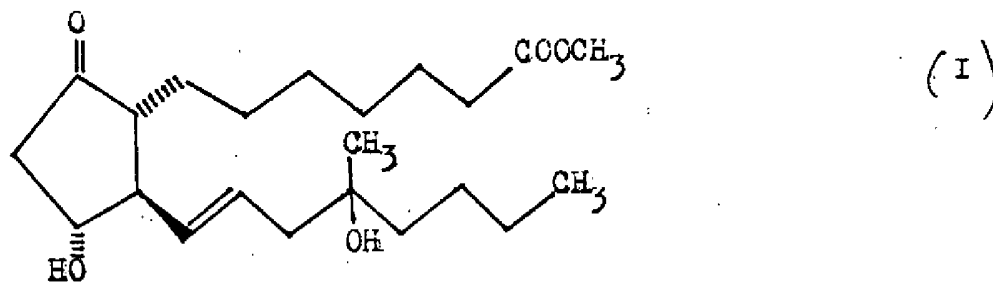
K roztoku 0,33 g oxoderivátu vzorce V (z příkladu 5) v 8,6 ml tetrahydrofuranu bylo za míchání při laboratorní teplotě přidáno 8,6 ml 1 M vodné kyseliny chlorovodíkové během 2 minut. Průběh reakce byl sledován tlc analýzou (silikagel, soustava chloroform - 3 % methanolu). Po 10 minutách, kdy směs prakticky neobsahovala výchozí látku, byla směs zředěna 30 ml ethylacetátu, vodná fáze byla oddělena, extrahována 10 ml ethylacetátu, spojené organické podíly byly promyty postupně 4 ml vody, 4 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vysušeny síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla za vakua bylo získáno 293 mg surového produktu, který po chromatografickém přečištění (silikagel, cyklohexan - ethylacetát 1:3) poskytl 208 mg konečného produktu vzorce I (Misoprostol), jednotného podle tlc analýzy (silikagel, soustava chloroform-acetonitril-methanol 80:15:5, $R_f=0,5$). Chemická struktura produktu byla potvrzena elementární analýzou (pro $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (382,5) vypočteno: 69,08 % C, 10,01 % H; nalezeno: 68,72 % C, 10,43 % H), IČ spektrem (1740s, 2810m, 2920s, 3400bs/cm $^{-1}$ /) a ^1H -NMR spektrem (CDCl_3 : 0,90 t, 3H; 1,15 s, 3H; 1,20-1,70 m, 16H; 1,95 m, 2H; 2,10-2,45 m, 6H; 2,72dd, 1H; 3,22 bs, 1H; 3,65 s, 3H; 4,05 m, 1H; 5,30-5,80 dm, 2H; /ppm/).

Příklad 8

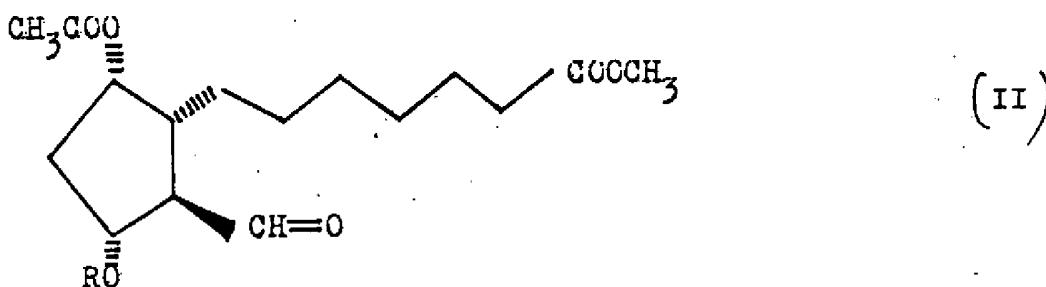
K roztoku 6,0 g oxoderivátu vzorce V (z příkladu 5) v 100 ml 75 % vodného methanolu bylo přidáno 15 g Amberlystu 15 v H⁺ cyklu a směs byla míchána při teplotě 40 až 50 °C po dobu 3 hodin kdy již prakticky neobsahuje výchozí surovinu. Iontoměnič byl odfiltrován, dobře promyt třikrát 20 ml methanolu a spojené filtráty byly odpařeny za vakua. Z 5,5 g odparku bylo sloupcovou chromatografií (silikagel, hexan-ethylacetát 1:1) izolováno 3,4 g čistého produktu vzorce I, který byl podle HPLC analýzy identický s autentickým vzorkem Misoprostolu z příkladu 7.

Patentové nároky

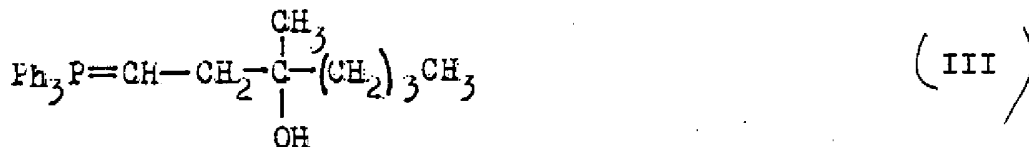
1. Vynález se týká způsobu výroby misoprostolu vzorce I



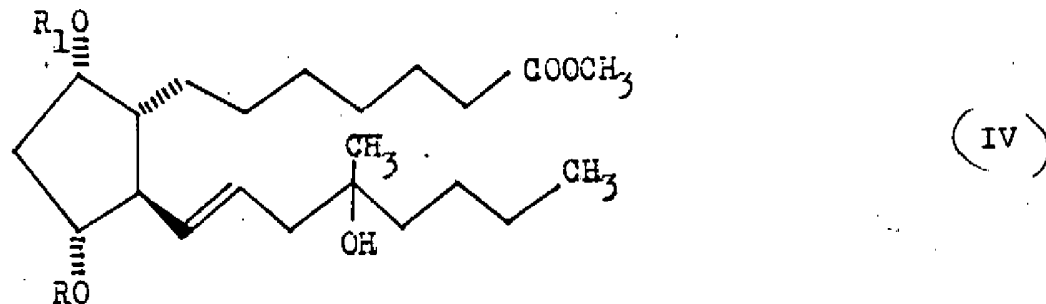
vycházejícího ze snadno dostupného aldehydu obecného vzorce II



kde R značí tetrahydropyranylovou (THP) nebo terc.butylsilylovou skupinu vyznačený tím, že po reakci aldehydu obecného vzorce II s ylidem vzorce III, připraveným z odpovídající fosfoniové soli

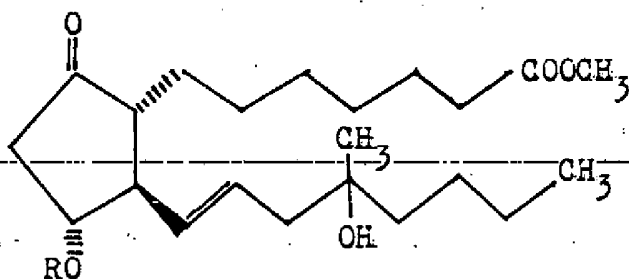


v prostředí organického rozpouštědla působením silné báze, v molárním poměru aldehydu a ylidu 1 : 1,2 až 2,0 při nízké teplotě -50 °C až -20 °C se ze získaného olefinu obecného vzorce IV



kde R má shora uvedený význam a R₁ značí acetylovou skupinu (CH₃CO) se nejdříve odstraní působením bazického činidla v prostředí bezvodého methanolu chránící acetylová skupina a

oxidací volné sekundární hydroxylové funkce na uhlíku C-9 resultuje chráněný oxoderivát obecného vzorce V,



kde R má vpředu uvedený význam, z kterého se po odstranění chránicí skupiny z hydroxylové funkce v poloze C-11 působením kyselých reagujících činidel získá v relativně vysokém výtěžku cílový produkt vzorce I.

2. Způsob podle ^{nároku} ~~bodu~~ 1 vyznačený tím, že se ylid obecného vzorce III generuje z odpovídající fosfoniové soli v aprotickém kyslíkatém rozpouštědle jako tetrahydrofuranu, dimethoxyethanu nebo dioxanu působením roztoku butyllithia v hexanu nebo dimsylnatria v dimethylsulfoxidu při teplotách -70 °C až +25 °C.

3. Způsob podle ^{nároku} ~~bodu~~ 1 vyznačený tím, že se odstranění chránicí acetylové skupiny z meziprojektu obecného vzorce IV provede působením bazicky reagujících činidel jako uhličitanu draselného nebo methoxidu sodného v přebytku bezvodého methanolu.

4. Způsob podle ^{nároku} ~~bodu~~ 1 vyznačený tím, že se oxidace sekundární hydroxylové funkce v poloze C-9 provede pomocí komplexu pyridinu s oxidem chromovým nebo Jonesovým činidlem v prostředí halogenovaných uhlovodíků jako dichlormethanu nebo 1,2-dichlorethanu, případně v dimethylformamidu nebo v acetonu při použití Jonesova činidla a to při teplotách -20 °C až +50 °C.

5. Způsob podle ^{nároku} ~~bodu~~ 1 vyznačený tím, že se deprotektace sekundární hydroxylové funkce v poloze C-11 meziprojektu obecného vzorce V provede pomocí kyselých reagujících činidel jako kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, benzensulfonové, p-toluensulfonové nebo iontoměničem v H⁺ cyklu v prostředí tetrahydrofuranu, acetonu, ethylmethylketonu, kyseliny octové po případě jejich směsí s vodou při teplotě -15 °C až +50 °C.