



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.07.1969 (P. 135097)

Pierwszeństwo: 29.07.1968 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 5.02.1976

MKP C07c 61/32
69/74

Int. Cl.² C07C 117/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyny o ogólnym wzorze 8, w którym m oznacza liczbę od 1 do 6, a oznacza liczbę od 0 do 4, R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub farmakologicznie dopuszczalny kation, Y oznacza grupę metylową, etylową, izobutylową, III-rzęd. grupę butylową, Z oznacza grupę etylenową lub etylenową podstawioną 1 lub 2 grupami metylowymi, etylowymi lub jedną grupą alkilową o 3—4 atomach węgla, z tym zastrzeżeniem, że Z nie może oznaczać grupy etylenowej, gdy Y oznacza grupę metylową lub etylową.

Prostaglandynie $PGF_1\alpha$ odpowiada wzór 1, a $PGF_1\beta$ — wzór 2. Budowa przestrzenna $PGF_1\alpha$, $PGF_1\beta$ dyskutowana jest w Nature, 212, 38 (1966).

We wzorach 1 i 2 oraz we wzorach podanych w dalszych częściach opisu przerywane linie odchodzące od pierścienia cyklopentanowego oznaczają podstawniki w konfiguracji alfa, to jest poniżej płaszczyzny pierścienia cyklopentanowego. Grube linie ciągle odchodzące od pierścienia cyklopentanowego oznaczają podstawniki w położeniu beta, to jest powyżej pierścienia cyklopentanowego.

$PGF_1\alpha$ i $PGF_1\beta$ są pochodnymi kwasu prostanowego o wzorze 3, w którym podana jest numeracja atomów.

W nomenklaturze systematycznej kwas prostanowy nazywa się kwasem 6-[(2 β -oktylo) α -cyklopentylo-1] heksanokarboksylowym-1.

2

Związki podobne do związków przedstawionych wzorem 3, lecz zawierające łańcuch zakończony grupą karboksylową dołączony do pierścienia cyklopentanowego w konfiguracji beta nazywają się kwasami 2-izo-prostanowymi i odpowiada im wzór 4.

W nomenklaturze systematycznej kwas izoprostanowy nazywa się kwasem 6-[(2 β -oktylo) β -cyklopentylo-1] heksanokarboksylowym-1.

Prostaglandynie F i jej analogom odpowiada wzór 5, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—8 atomach węgla cykloalkilową o 3—10 atomach węgla, aralkilową o 7—10 atomach węgla, fenylołą, fenylołą podstawioną 1—3 atomami chloru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub etylową podstawioną w pozycji β 3 atomami chloru 2 lub 3 atomami bromu lub 1—2, lub 3 atomami jodu, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—8 atomach węgla podstawioną 0—3 atomami fluoru, R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a C_nH_m oznacza grupę alkilenową o 1—8 atomach węgla podstawioną 0—2 atomami fluoru, a ~ oznacza przyłączenie grupy hydroksylowej i grupy $-C_nH_m$ COOR₁ do pierścienia w konfiguracjach alfa lub beta. Związki te mogą tworzyć farmaceutycznie dopuszczalne sole związków o wzorze 5, w którym R_1 jest wodorem. Wzór 5 obejmuje również związki, w których konfiguracje grupy hydroksylowej i grupy $-C_nH_m$ -COOR są odpowiednio: α , α ; α , β ; β , α i β , β .

3

Wzór 5 obejmuje również izomery, w których konfiguracja grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym jest konfiguracją R lub S oraz zarówno formę racemiczną (dl) jak i poszczególne enancjomery optycznie czynne (d i l).

Wzór 5 przedstawia $\text{PGF}_1\alpha$, gdy R_1 , R_2 i R_4 są wodorami, R_2 jest pentylem, C_nH_{2n} jest grupą heksametylenową, grupa OH i $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{COOR}_1$ dołączone są do pierścienia w konfiguracji alfa, a konfiguracja grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym jest konfiguracją S a $\text{PGF}_1\beta$, gdy R_1 , R_2 i R_4 są wodorami, R_2 jest pentylem, C_nH_{2n} jest grupą heksametylenową, grupa hydroksylowa dołączona jest do pierścienia w konfiguracji beta, grupa $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{COOR}_1$ dołączona jest do pierścienia w konfiguracji alfa, a konfiguracja grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym jest konfiguracją S.

Wszystkie związki opisane wzorem 5 mają łańcuch boczny $-\text{CH}=\text{CR}_4\text{CR}_2\text{R}_3\text{OH}$ przyłączony do pierścienia w konfiguracji beta i zawierają wiązanie $\text{C}=\text{C}$ trans, tak jak na to wskazują wzory.

We wzorze 5, przykładami alkilów o 1–4 atomach węgla są: metyl, etyl, propyl, butyl i ich izomery. Przykładami alkilów o 1–8 atomach węgla są: wyżej wymienione alkile oraz pentyl, heptyl, heksyl, oktyl i ich izomery.

Przykładami cykloalkilów o 3–10 atomach węgla oraz cykloalkilów podstawionych alkilami są: cyklopropyl, 2-metylocyklopropyl, 2,2-dwumetylocyklopropyl, 2,3-dwuetylocyklopropyl, 2-butylocyklopropyl, cyklobutyl, 2-metylocyklobutyl, 3-propylocyklobutyl, 2,3,4-trójetylcyklobutyl, cyklopentyl, 2,2-dwumetylocyklopentyl, 3-pentylocyklopentyl, 3-tertbutylocyklopentyl, cykloheksyl, 4-tertbutylocykloheksyl, 3-izopropylocykloheksyl, 2,2-dwumetylocykloheksyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl i cyklodecyl. Przykładami aralkilów o 7–12 atomach węgla są: benzyl, fenetyl, 1-fenylotetyl, 2-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 3-fenylotetyl, 2-(1-naftyloetyl) i 1-(2-naftyloetyl).

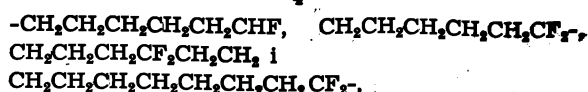
Przykładami fenylu podstawionego 1–3 atomami chloru lub 1–3 alkilami o 1–4 atomach węgla są: p-chlorofenyl, m-chlorofenyl, o-chlorofenyl, 2,4-dwuchlorofenyl, 2,4,6-trójklorofenyl, p-tolil, m-tolil, o-tolil, p-etylofenyl, p-tertbutylofenyl, 2,5-dwumetylofenyl, 4-chloro-2-metylofenyl i 2,4-dwuchloro-3-metylofenyl.

Przykładami alkilenów o 1–8 atomach węgla są: metylen, etylen, trójmetylen, tetrametylen, pentametylen, heksametylen, heptametylen, oktametylen i ich izomery o rozgałęzionych łańcuchach.

Przykładami alkilów o 1,8 atomach węgla włącznie podstawionych 1–3 atomami fluoru są: 2-fluoroetyl, 2-fluorobutyl, 3-fluorobutyl, 4-fluorobutyl, 5-fluoropentyl, 4-fluoro-4-metylo-pentyl, 3-fluoroizohexyl, 8-fluorooktyl, 3,4-dwufluorobutyl, 4,4-dwufluoropentyl, 5,5-dwufluoropentyl i 5,5,5-trójkfluoropentyl.

Przykładami alkilenów o 1–8 atomach węgla włącznie podstawionych 1 lub 2 atomami fluoru są związki o wzorach: $-\text{CH}_2\text{CHF}-$, CH_2CF_2 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCHF}-$, CH_2 .

4



Według wynalazku, nowe analogi prostaglandyny o wzorze 8, w którym m oznacza liczbę od 1 do 6, a oznacza liczbę od 0 do 4, R_{13} oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–4 atomach węglach lub farmakologicznie dopuszczalny kation, Y oznacza grupę metylową- etylową, izobutyłową, III-rzęd. grupę butylową, Z oznacza grupę etylenową lub etylenową podstawioną 1 lub 2 grupami metylowymi, etylowymi lub jedną grupę alkilową o 3–4 atomach węgla z tym zastrzeżeniem, że Z nie może oznaczać grupy etylenowej gdy Y oznacza grupę metylową lub etylową, polega na tym, że redukuje się za pomocą środka redukującego grupy karbonylowe, związek o ogólnym wzorze 20 w którym m, a, R_{13} , Y i Z mają wyżej podane znaczenie.

Jako środek redukujący stosuje się borowodorek sodowy, a reakcję prowadzi się w temperaturze 0°C .

$\text{PGF}_1\alpha$ i $\text{PGF}_1\beta$ i ich estry oraz sole farmaceutycznie dopuszczalne są bardzo aktywnie biologicznie. Z tego względu są one użyteczne do celów farmakologicznych. Patrz na przykład Bergstrom et al., Pharmacol. Rev., 20, 1(1968) i cytowane tam pozycje literaturowe. Przykładami tej aktywności biologicznej w przypadku $\text{PGF}_1\beta$ są: działanie hipotensyjne, na przykład mierzone u markotyzowanych szczurów (sól sodowa pentobarbitalu, pentolinium) kaniulami wszczepionymi do aorty i prawej komory serca; podobnie mierzona aktywność presyjna w wypadku $\text{PGF}_1\alpha$; pobudzanie mięśni gładkich, na przykład obserwowane w doświadczeniach na preparatach jelita krętego świnki morskiej, dwunastnicy królika i okrężnicy zwierząt z gatunku Gerbillus; zwiększenie efektu innych stymulatorów mięśni gładkich; aktywność antylipolityczna wyrażona w postaci antagonizm mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych powodowanej podaniem epinefryny i inhibicji samorzutnego wydzielania gliceryny z preparatów tłuszczu szczurów; działanie na odśrodkowy układ nerwowy; zmniejszanie tendencji do zlepiania się płytek krwi wykazane w doświadczeniach nad przyleganiem płytek krwi do szkła; zapobieganie tworzeniu się agregatów płytek krwi i zakrzepów powodowanych przez różne czynniki fizyczne, na przykład uszkodzenie tętnicy oraz przez czynniki biochemiczne, na przykład ADP, ATP, serotoninę, trombinę i collagen.

Z powodu ich aktywności biologicznej znane prostaglandyny są użyteczne w badaniu, zapobieganiu, kontrolowaniu i leczeniu różnych chorób u ptaków i ssaków włącznie z ludźmi, zwierzętami domowymi, zwierzętami w ogrodach zoologicznych i zwierzętami laboratoryjnymi, na przykład myszami, szczurami, królikami i małpami. Na przykład, związki te są użyteczne dla ssaków, łącznie z ludźmi w oczyszczaniu zablokowanych przewodów nosa. W tym celu związki te używane są w dawkach od około 10 g do około 10 mg na ml odpowiedniego vehiculum farmakologicznego lub w postaci aerozoli, zawsze do użytku zewnętrznego.

PGF_{1α} i PGF_{1β} są użyteczne jako środki zmniejszające tworzenie się agregatów płytek krwi, zmniejszające tendencję płytek krwi do przylegania oraz usuwające lub zapobiegające tworzeniu się zakrzepów u ssaków łącznie z człowiekiem, królikiem i szczurem. Na przykład związki te są użyteczne w leczeniu i zapobieganiu zawałom serca, pooperacyjnej zakrzepicy oraz jako środki poprawiające drożność przeszczepów naczyniowych w chirurgii i leczenie stanów patologicznych takich jak miażdżyca, stwardnienie tętnic, wadliwe krzepnięcie krwi powodowane nadmiarem ciał tłuszczowych we krwi i innych stanów patologicznych, których etiologia związana jest z brakiem równowagi tłuszczów lub nadmiarem tłuszczów we krwi. W takich przypadkach powyższe związki podawane są dożylnie, podskórnie lub domięśniowo oraz w postaci jałowych wszczepów o przedłużonym działaniu. W celu uzyskania szybkich wyników, szczególnie w nagłych wypadkach najlepiej jest podawać powyższe związki dożylnie. Dzienna dawka wynosi od około 0,004 do około 20 mg na 1 kg wagi ciała, zależnie od wieku, wagi oraz stanu pacjenta lub zwierzęcia i zależnie od częstotliwości i sposobu podawania.

PGF_{1α} i PGF_{1β} są szczególnie użyteczne jako dodatki do krwi i produktów krwi, płynów krwiozastępczych i innych płynów używanych w krążeniu pozaustrojowym, i do wlewów do izolowanych części ciała, na przykład kończyn, zarówno dołączonych do ciała jak i odłączonych, konserwowanych lub przygotowywanych do transportu, lub przeszczepionych. W czasie tych operacji agregaty płytek krwi mają tendencję blokowania naczyń krwionośnych i części aparatu krążenia. Tego blokowania można uniknąć przez podanie wyżej wymienionych związków. W tym celu jeden z tych związków dodaje się stopniowo, w jednej porcji lub w kilku porcjach do krążącej krwi, do krwi krwiodawcy, do izolowanej części ciała dołączonej lub odłączonej, lub do dwóch albo wszystkich z wyżej wymienionych obiektów ze stałą szybkością odpowiadającą stanowi równowagi od około 0,001 do 10 g na litr krążącego płynu. Użycie tych związków jest szczególnie korzystne w traktowaniu zwierząt laboratoryjnych, na przykład kotów, psów, królików, małp i szczurów w pracach nad nowymi metodami przeszczepiania organów i kończyn.

PGF_{1β} są użytecznymi środkami hipotensyjnymi zmniejszającymi ciśnienie krwi u ludzi i innych ssaków. W tym celu związki te podawane są w postaci wlewów dożylnych z szybkością od około 0,01 do około 50 g na 1 kg wagi ciała na minutę lub w postaci pojedynczych albo podzielonych dawek od około 25 do 500 g na 1 kg wagi ciała dziennie.

PGF_{1α} i PGF_{1β} są użyteczne jako środki zastępujące oksytocynę w wywoływaniu kurczów porodowych u kobiet i innych ssaków, takich jak krowy, owce i świny, w czasie ciąży donoszonej lub w wypadkach wewnątrzmacicznej śmierci płodu od około 20 tygodni przed normalnym porodem. W tym celu związki te podawane są w postaci wlewów dożylnych z szybkością 0,01–50 µg na 1 kg wagi ciała na minutę, aż do końca drugiego etapu porodu, to jest wydalenia płodu. Związki te są szczególnie korzystne w przypadkach, gdy poród

jest opóźniony o tydzień lub dłużej lub gdy poród nie następuje po 12–60 godzinach od czasu pęknięcia błon.

Związki różne od PGF_{1α} i PGF_{1β}, ale wyrażone wzorem 5 również powodują jeden lub więcej z wyżej opisanych efektów biologicznych, lecz naturalne prostaglandyny: PGF_{1α} oraz produkt redukcji PGF₁ — PGF_{1β} zawsze powodują kilka efektów biologicznych nawet po podaniu w małych dawkach.

W przeciwieństwie do naturalnych prostaglandyn, inne związki odpowiadające wzorowi 5 są znacznie bardziej specyficzne w powodowaniu prostaglandynowych efektów biologicznych. Każdy ze związków o wzorze 5 różnych od PGF_{1α} i PGF_{1β} może być używany zamiast tych ostatnich w celu wywołania przynajmniej jednego z efektów farmakologicznych powodowanych przez te związki, przy czym każdy ze związków o wzorze 5 różnych od PGF_{1α} i PGF_{1β} okazał się niespodziewanie bardziej korzystny dla tych celów ze względu na bardziej specyficzne i węższe spektrum aktywności od naturalnych prostaglandyn, które powodują zmniejszenie się ilości i nasilenia efektów ubocznych w porównaniu z naturalnymi prostaglandynami. Ponadto niektóre z tych związków różnych od naturalnych prostaglandyn są bardziej aktywne od naturalnych prostaglandyn w powodowaniu jednego lub więcej z wyżej opisanych efektów biologicznych.

Jakkolwiek wszystkie związki o wzorze 5 są użyteczne dla wyżej wymienionych celów, niektóre z tych związków są szczególnie cenne, ponieważ mają znacznie dłuższe działanie od podobnych związków nie wyłączając PGF_{1α} i PGF_{1β}, i ponieważ mogą one być podawane doustnie, podjęzykowo, dopochwowo lub rektalnie, zamiast podawania dożylnego, domięśniowego lub podskórnego, które stosuje się w wypadkach znanych prostaglandyn i innych związków o wzorze 5. Jest to bardzo korzystne, ponieważ ułatwia utrzymanie różnych poziomów tych związków w organizmie przy użyciu mniejszych ilości dawek i mniejszych dawek oraz umożliwia stosowanie przez samego pacjenta.

Tym specjalnym związkom odpowiadają wzory: 6, 7, 8 i 9, w których m oznacza 1–6, p oznacza 0–7, n oznacza 1–8, a oznacza 0–4, b oznacza 5–7, e oznacza 6 lub 7; R₁ oznacza wodór, alkil o 1–4 atomach węgla włącznie lub kation dopuszczalny farmakologicznie; Z oznacza etylen podstawiony jednym lub dwoma atomami fluoru, metylem lub etylem, lub alkilem o 3–4 atomach węgla; Y oznacza izobutyl, trzeciorzędowy butyl, 3,3-dwufuorobutyl, 4,4-dwufuorobutyl lub 4,4,4-trójfliuorobutyl, przy czym dołączenie grup: hydroksylowej, -(CH₂)_n-COOR₁, lub -(CH₂)_m-COOR₁ do pierścienia może być w położeniach alfa lub beta. Każdy wzór obejmuje związki, w których grupa hydroksylowa w łańcuchu bocznym znajduje się w konfiguracjach R lub S.

Przykładami alkilów o 1–4 atomach węgla są: metyl, etyl, propyl, butyl i ich izomery.

Farmakologicznie dopuszczalnymi kationami odpowiadającymi R₁ we wzorach 6–9 są czterorzędowe jony amoniowe lub kationy metali, amoniaku i amin.

Szczególnie korzystnymi kationami metali są kationy metali alkalicznych, na przykład litu, sodu i potasu, i kationy metali ziem alkalicznych, na przykład magnezu i wapnia, jakkolwiek kationy innych metali, na przykład glinu, cynku i żelaza wchodzą również w zakres wynalazku.

Farmakologicznie dopuszczalnymi kationami amin odpowiadającymi R_2 we wzorach 6—9 są kationy amin pierwszorzędowych, drugorzędowych i trzeciorzędowych. Przykładami takich amin są: metyloamina, etyloamina, dwuetyloamina, trójmetyloamina, dwubutyloamina, trójizopropylloamina, N-metyloheksyloamina, decyloamina, dodecyloamina, alililoamina, izotetyloamina, cyklopentylloamina, dwucykloheksyloamina, benzylloamina, dwubenzylloamina, alfa-fenetyloamina, beta-fenetyloamina, etylenodwuaminy, dwuetylenotrójaminy i podobne aminy alifatyczne, cykloalifatyczne i aralifatyczne zawierające do 10 atomów węgla, jak również aminy heterocykliczne, na przykład piperidyna, morfolina, pirolidyna, piperazyna i ich pochodne niższoolkilowe, na przykład 1-metylopiperidyna, 4-etylmorfolina, 1-izopropylpiperidyna, 2-metylopirolidyna, 1,4-dwumetylopiiperazyna, 2-metylopiperidyna, itp. jak również aminy zawierające grupy hydrofilowe, na przykład jedno-, dwu- i trójetanoloaminy, etyłodwuetanoloamina, N-butyloetanoloamina, 2-amino-1-butanol-2-amino-2-etylo-1,3-propandiol, 2-amino-2-metylo-1-propanol, tris (hydroksymetylo)-aminometan, N-fenyletanoamoamina, N-(p-trzeciorzędowo-amylofenylo)-dwuetanoloamina, galastamina, N-metyloglukamina, N-metyloglukozamina, efedryna, fenyleferyna, epinefryna, prokaina itp.

Przykładami farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych jonów amoniowych odpowiadających R_2 we wzorach 6—9 są: jon czterometyloamoniowy, czteroetyloamoniowy, benzylotrójmetyloamoniowy, fenylotrójmetyloamoniowy itp.

W przypadku Z, dwuwartościowa grupa etylenowa $-CH_2-CH_2-$ podstawiona jest przy którymkolwiek atomie węgla, czyli w położeniach alfa lub beta do grupy karboksylowej. Na przykład Z jest $-CH_2CHF-$, $-CHF-CH_2-$, CH_2CF_2- , $-CF_2CH_2-$, $CHF-CHF-$, $CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $CH_2C(CH_3)_2-$, $-O(CH_2)_2CH_2-$, $-CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)-$ i podobne kombinacje zawierające etyl, fluor i metyl, fluor i etyl, metyl i etyl. Alternatywnie Z jest etylenem podstawionym przy którymkolwiek atomie węgla, propylem, izopropylem, butylem, izobutylem, drugorzędowym butylem lub trzeciorzędowym butylem.

Jakkolwiek wszystkie związki o wzorach 6—9 są korzystne ze względu na przedłużone działanie i możliwość stosowania doustnego, podjęzykowego, dopochwowego lub rektalnego, istnieje jeszcze bardziej ograniczona grupa związków odpowiadających tym wzorom, które mają te właściwości w bardzo wysokim stopniu. Są to związki zawierające łańcuch o 7 atomach węgla zakończony grupą karboksylową, to jest $m=4$ i $n=6$, a szczególnie związki zawierające ogólną ilość 20 atomów węgla nie licząc rozgałęzień, to jest $p=4$ $a=1$, gdy Y oznacza dwufluorobutyl lub trójfluorobutyl, a $a=2$ gdy Y oznacza izobutyl oraz $a=3$ gdy Y oznacza trzeciorzędowy butyl.

Najkorzystniejsze zmiany w Z polegają na kombinacjach zawierających jeden fluor lub metyl, dwa fluory lub dwa metyle, przy tym samym atomie węgla, lub butyl, izobutyl, drugorzędowy butyl lub trzeciorzędowy butyl przy atomie węgla w położeniu alfa w stosunku do grupy karboksylowej.

Szczególnie cennymi spośród związków objętych wzorem 5 są związki 8 i wzorze 10, w którym R_1 i $\sim$ mają wyżej podane znaczenie. Związki te są użyteczne, ponieważ mają właściwości farmakologiczne podobne do $PGF_{1\alpha}$, lecz są korzystniejsze od $PGF_{1\alpha}$ z następujących powodów: wiadomo jest, że $PGF_{1\alpha}$ jest silnym środkiem hipertensyjnym; izomer alfa-hydroksy przedstawiony wzorem 10 ma słabe działanie hipertensyjne, a beta-hydroksy izomer odpowiadający wzorowi 10 jest również słabym środkiem hipertensyjnym w przeciwieństwie do $PGF_{1\beta}$, który jest środkiem hipotensyjnym. W tym samym czasie nowe związki, a mianowicie 8-izo- $PGF_{1\alpha}$ i 8-izo- $PGF_{1\beta}$ i ich sole i estry mają wysoką aktywność jako środki powodujące odblokowanie przewodów nosa, jako inhibitory agregacji płytek krwi i jako środki oksytoeczne inicjujące poród. Z tego względu nowe związki o wzorze 10 używane są zamiast $PGF_{1\alpha}$ z nieoczekiwanymi korzyściami, ponieważ ich działanie na układ naczyniowo-sercowy jest podobne, lecz słabsze od działania $PGF_{1\alpha}$.

$PGF_{1\alpha}$ i $PGF_{1\beta}$ oraz inne związki o wzorze 5 łącznie ze specjalnymi związkami o wzorach 6—10 używane są do wyżej opisanych celów w postaci wolnego kwasu, to znaczy gdy R_1 lub R_2 oznaczają wodór, w postaci estrów lub w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli. Estrami mogą być jakiekolwiek związki o wyżej zdefiniowanym znaczeniu R_1 we wzorze 5, lecz najkorzystniejsze są estry alkilów o 1—4 atomach węgla włącznie, a zwłaszcza estry metylowy i etylowy, ponieważ są one najlepiej wchłaniane przez organizmy doświadczalnych zwierząt.

Farmakologicznie dopuszczalnymi solami związków o wzorach 6, 7, 8 i 10 użytecznymi dla wyżej opisanych celów są sole kationów wymienionych w definicji R_2 .

Jak już wspomniano, związki o wzorach 6, 7, 8 i 10 podawane są w różnych celach różnymi sposobami, na przykład dożylnie, domięśniowo, podskórnie, doustnie, dopochwowo, rektalnie, podjęzykowo, zewnętrznie i w postaci jałowych wszczepów o przedłużonym działaniu.

Do zastrzyków lub wlewów dożylnych najlepsze są jałowe wodne roztwory izotoniczne. Z tego względu korzystnie jest, by R_1 w związkach o wzorze 5 i R_2 we wzorach 6—10 były wodorem lub farmakologicznie dopuszczalnym kationem, ponieważ takie związki są lepiej rozpuszczalne w wodzie. Do podskórnych lub domięśniowych zastrzyków używa się jałowych roztworów lub zawiesin kwasu, soli lub estru w wodnych lub niewodnych środowiskach. Tabletki, kapsułki i preparaty ciekłe, takie jak syropy, eliksiry i zwykłe roztwory oparte na pospolitych nośnikach farmaceutycznych używane są do podawania doustnego lub podjęzykowego. Do podawania rektalnego lub dopochwowego

stosuje się czopki przygotowane znanymi metodami. Jako wszczepów dotkankowych używa się jałowe tabletki lub silikonowo-gumowe kapsułki, lub inne formy leku zawierające lub nasycone czynną substancją.

Związki o wzorze 5 łącznie z $\text{PGF}_{1\alpha}$, $\text{PGF}_{1\beta}$ i nowymi związkami o wzorach 7, 8, 9 i 10 otrzymuje się przez redukcję związków karbonylowych łącznie z PGF_1 . W wypadku przekształcenia PGF_1 w mieszaninę $\text{PGF}_{1\alpha}$ i $\text{PGF}_{1\beta}$ redukcja ta jest procesem znanym. Patrz na przykład *Acta Chem. Scand.* 16,969 (1962) i *J. Biol. Chem.* 239, 4101 (1964). Inne związki są redukowane borowodorkiem sodowym w ten sam sposób i dają odpowiadające im alfa i beta związki o wzorze 5, łącznie z nowymi związkami o wzorach 7, 8, 9 i 10.

Związki szeregu E_1 , to jest związki o wzorze 15, w którym R_1 nie jest wodorem (w dalszej części tekstu R_1 raczej niż R_2) wytwarza się według schematu 1 przedstawionego na rysunku.

Na schemacie 1 wszystkie symbole R_2 , R_3 , R_4 , C_nH_{2n} i $\sim$ mają wyżej podane znaczenie. R_7 ma takie same znaczenia jak R_1 , z tym że nie może być wodorem. R_8 jest alkiem o 1—5 atomach węgla łącznie. Reagenty o wzorach 11, 12, 13 i 14 wszystkie mają konfigurację egzo w odniesieniu do $-\text{CR}_4=\text{CR}_2\text{R}_3$, $-\text{C}(\text{R}_4)\text{O}-\text{C}(\text{R}_2)\text{R}_3$, $-\text{C}(\text{OH})\text{R}_4-\text{C}(\text{OH})\text{R}_2\text{R}_3$ i $-\text{C}(\text{OSO}_2\text{R}_4)\text{R}_3$, $-\text{C}(\text{OSO}_2\text{R}_4)\text{R}_2\text{R}_3$.

Materiały wyjściowe, to jest olefina o wzorze 11 i epoksyd o wzorze 12 są znane (patrz opis patentowy belgijski No 702,477 przedrukowany w *Farm-doo Complete Specifications Book* 714, No 30,905, str. 313, 12 marca 1968). W patencie tym sekwencja reakcji prowadzących do olefiny o wzorze 11 jest następująca: grupę hydroksylową w 3-cyklopentenolu ochrania się za pomocą na przykład grupy czterohydropiranolowej. Następnie dodaje się ester kwasu dwuazooctowego do podwójnego wiązania w celu otrzymania mieszaniny endo — egzo bicyklo (3.1.1.) heksanu podstawionego w położeniu 3 ochraniającą grupą hydroksylową, a w położeniu 6-estryfikowaną grupą karboksylową. Mieszaninę endo-egzo traktuje się zasadą w celu spowodowania izomeryzacji izomeru endo do izomeru egzo. Następnie zestryfikowaną grupę karboksylową w położeniu 6 przekształca się w grupę aldehydową lub ketonową, $-\text{CHO}$ lub grupę o wzorze $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{O}$, w której R_4 ma wyżej podane znaczenie. Następnie grupę aldehydową lub ketonową przekształca się za pomocą reakcji Wittiga w grupę o wzorze $-\text{CR}_4=\text{CR}_2\text{R}_3$, która ma konfigurację egzo w stosunku do systemu dwupierscieniowego i odpowiada wzorowi 24 powyżej. Następnie usuwa się grupę ochraniającą w celu odsłonięcia grupy hydroksylowej, którą utlenia się, na przykład odczynnikiem Jonesa, do związku o wzorze 16, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenia w konfiguracji egzo w stosunku do grupy $-\text{CR}_4=\text{CR}_2\text{R}_3$. W końcu związek 16 alkiluje się omega-halogenoestrem o wzorze $\text{BrC}_n\text{H}_{2n}\text{COOR}_7$ lub $\text{IC}_n\text{H}_{2n}\text{COOR}_7$ w celu otrzymania olefiny o wzorze 11, w którym C_nH_{2n} ma wyżej zdefiniowane znaczenie, a grupa $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{COOR}_7$ dołączona jest do pierścienia cyklopentanowego w konfiguracji alfa lub beta.

Istnieją 4 izomery olefiny 11 nie licząc izomerów

optycznych, które powodują podwojenie tej liczby. Istnieją formy cis i trans grupy $-\text{CH}_4=\text{CR}_2\text{R}_3$ i każda z nich może być alfa lub beta w stosunku do $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{COOR}_7$. We wspomnianym belgijskim opisie patentowym nr 702, 477 opisane jest otrzymywanie każdego z tych izomerów. Na tym etapie rozdziela się niealkilowane izomery ketonu o wzorze 16 i rozdzielone izomery cis i trans poddaje się alkilowaniu do mieszaniny form alfa i beta olefiny o wzorze 11, z której izoluje się formy alfa i beta. Alternatywnie mieszaninę związków cis i trans o wzorze 16 poddaje się alkilowaniu do mieszaniny czterech izomerów olefiny o wzorze 11 alfa-cis, alfa-trans, beta-cis i beta-trans, po czym izoluje się poszczególne składniki mieszaniny lub dalej przetwarza się mieszaninę.

Gdy pożądane jest przekształcenie olefiny o wzorze 11 w estry PGE_1 zgodnie ze schematem 1 sposobem według wynalazku w olefinie o wzorze 11 R_3 i R_4 oznaczają wodór, R_2 oznacza pentyl, C_nH_{2n} oznacza heksametylen, a grupa $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{COOR}_7$ przyłączona jest w konfiguracji alfa. Estry 8-izo- PGE_1 otrzymuje się z tych samych olefin z tym, że grupa $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{COOR}_7$ przyłączona jest w konfiguracji beta. W celu otrzymania tych grup estrów olefinowych używa się $\text{Br}-(\text{CH}_2)_p\text{COOR}_7$ lub $\text{I}-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_7$ do alkilowania związku o wzorze 13 do związku o wzorze 11, a bromku heksylu do otrzymania niezbędnego odczynnika Wittiga, na przykład bromku heksylotrójfenylofonowego. Te związki pośrednie są znane lub są otrzymywane znanymi metodami. Inne odczynniki Wittiga niezbędne do otrzymywania grupy $-\text{CR}_4=\text{CR}_2\text{R}_3$, w której R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej zdefiniowane znaczenia, otrzymuje się ze związków znanych lub ze związków otrzymywanych znanymi metodami. Różne inne omega-halogenoestry, niezbędne do otrzymywania grupy $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{COOR}_7$, w której C_nH_{2n} ma wyżej podane znaczenie, są związkami znanymi, lub mogą być otrzymane znanymi metodami.

W celu zilustrowania dostępności tych związków pośrednich rozważmy związki o wzorach 6—9. Olefiny o wzorze 11 niezbędne jako reagenty do otrzymywania związków o tych wzorach można otrzymywać za pomocą następujących halogenków, używanych do otrzymywania potrzebnych odczynników Wittiga o wzorach $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2\text{X}$ i $\text{Y}-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_2-\text{X}$, w których X i Y, a i p mają wyżej zdefiniowane znaczenia. Halogenki $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-\text{X}$ otrzymuje się za pomocą reakcji odpowiadających im pierwszorzędowych alkoholi, które są związkami znanymi, z PBr_3 lub PCl_5 .

Podobnie otrzymuje się związki o wzorze $\text{Y}-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_2-\text{X}$, w którym Y jest $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ lub $(\text{CH}_3)_3\text{CH}-$ z odpowiednich alkoholi. Niższe alkohole, na przykład $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ i $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ są związkami znanymi. Inne alkohole otrzymuje się za pomocą reakcji bromków odpowiadających znanym alkoholom z cyjankiem sodowym, a następnie hydrolizę otrzymanych w ten sposób nityli do odpowiednich kwasów karboksylowych, które następnie poddaje się redukcji do odpowiednich alkoholi pierwszorzędowych wodorkiem litowo-glinowym, wydłużając w ten sposób łańcuch $(\text{CH}_2)_p$ za każdym razem o jeden atom

węgla, aż do otrzymania wszystkich wymaganych bromków. Związki $Y-(CH_2)_aCH_2X$, w których Y jest 3,3-dwufluorobutylem otrzymuje się z kwasów ketokarboksylowych o wzorze $CH_3-CO-(CH_2)_d-COOH$, w którym d oznacza 2, 3, 4, 5, lub 6.

Wszystkie te kwasy są znane. Przekształca się je w estry metylowe i poddaje reakcji z czterofluorkiem siarki w celu otrzymania związków $CH_3-CF_2-(CH_2)_dCOOCH_3$, które redukuje się wodorkiem litowo-glinowym do $CH_3-CF_2-(CH_2)_d-CH_2OH$, a następnie przekształca w $CH_3-CF_2-(CH_2)_d-CH_2X$ za pomocą PBr_3 lub PCl_3 . Związki $Y-(CH_2)_a-CH_2X$, w których Y jest 4,4-dwufluorobutylem, otrzymuje się ze znanych kwasów karboksylowych o wzorze $HOOC-(CH_2)_f-COOH$, w którym $f=3, 4, 5, 6$ lub 7. Te kwasy karboksylowe estryfikuje się do $CH_3OOC-(CH_2)_f-COOCH_3$, a następnie w połowie zmydla się, na przykład wodorotlenkiem baru, w celu otrzymania $HOOC-(CH_2)_f-COOCH_3$. Wolną grupę karboksylową przekształca się najpierw w chlorek kwasowy za pomocą chlorku tionylu, a następnie w aldehyd za pomocą reakcji Rosenmunda. Aldehyd poddaje się reakcji z czterofluorkiem siarki i otrzymuje się $CHF_2-(CH_2)_f-COOCH_3$, który po kolejnym traktowaniu wodorkiem litowo-glinowym i PBr_3 lub PCl_3 daje wymagany $CHF_2-(CH_2)_f-CH_2X$.

Związki o wzorze $Y-(CH_2)_a-CH_2X$, w którym Y jest 4,4,4-trójfliuorobutylem otrzymuje się z aldehydów $CH_3OOC-(CH_2)_f-CHO$, otrzymanych według wyżej opisanej metody. Redukcja aldehydu borowodorkiem sodowym daje alkohol $CH_3OOC-(CH_2)_f-CH_2OH$, który z PBr_3 lub PCl_3 daje $CH_3OOC-(CH_2)_f-CH_2X$. Hydroliza tego estru daje kwas karboksylowy, który z czterofluorkiem siarki daje żądany związek $CF_3-(CH_2)_f-CH_2X$. Na temat tych reakcji SF_4 patrz opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3,211,723 i J. Org. Chem. 27, 3164 (1962).

W celu otrzymania olefin o wzorze 11, wymaganych do otrzymania specjalnych związków o wzorach 6—9 niezbędne są omega i bromki i jodki o wzorach $Q-(CH_2)_m-Z-COOR_{14}$ i $Q-(CH_2)_n-COOR_{14}$ w których Q oznacza Br lub J, R_{14} jest alkilem o 1—4 atomach węgla, a Z, m i n mają wyżej zdefiniowane znaczenia. Związki o wzorze $Q-(CH_2)_nCOOR_{14}$ są znane lub są otrzymywane ze znanych kwaśnych estrów kwasów dwukarboksylowych przez przekształcenie grupy karboksylowej w chlorek kwasowy za pomocą chlorku tionylu, a następnie w alkohol za pomocą borowodorku sodowego i w końcu w bromek za pomocą PBr_3 . Jodek otrzymuje się traktując bromek jodkiem sodowym w acetonie. Związki o wzorze $Q-(CH_2)_m-Z-COOR_{14}$, w którym Z ma wyżej podane znaczenie otrzymuje się z pochodnych kwasu bursztynowego $HOOC-Z-COOH$. Pochodne te są związkami znanymi. Przekształca się je w bezwodnik i poddaje reakcji z alkanolem $R_{14}OH$, który powoduje otwarcie pierścienia i tworzenie się obydwu izomerów $HOOC-Z-COOR_{14}$ i $R_{14}COC-Z-COOH$. Wolną grupę karboksylową przekształca się w chlorek kwasowy za pomocą chlorku tionylu, a następnie w aldehyd za pomocą reakcji Rosenmunda, po czym w alkohol za pomocą borowodorku sodowego i w końcu w bromek za pomocą $PBr-CH_2-Z-COOR_{14}$ lub $R_{14}OOC-Z-CH_2-Br$. W ten sposób umieszcza się niezbędne

podstawniki przy Z w odpowiednim położeniu w stosunku do grupy $COOR_{14}$. Następnie ilość grup CH_2 powiększa się według potrzeby przez zastąpienie bromu grupą CN przy pomocy cyjanku sodu, 5 hydrolizę grupy CN do $COOH$ i przekształcenie $COOH$ w CH_2Br według wyżej opisanej metody. Brom może być zastąpiony jodem za pomocą reakcji bromoestru z jodkiem sodu w acetonie.

10 Za pomocą podobnych metod, które są znane, otrzymać można wszystkie halogenoestry i regenty Wittiga niezbędne dla otrzymywania olefin o wzorze 11.

Schemat 1 pokazuje również przekształcenie olefiny o wzorze 11 w epoksyd o wzorze 12. Przekształcenie to opisane jest w wyżej wspomnianym belgijskim opisie patentowym nr 702,477 i dokonuje się za pomocą reakcji olefiny o wzorze 11 z nadtlaniem wodoru lub nadkwasu karboksylowego na przykład kwasu m-chloronadbenzoesowego lub nadlaurowego. Ten etap nie stanowi części aspektu wynalazku przedstawionego schematem 1.

Przekształcenie olefiny o wzorze 11 w glikol o wzorze 13 dokonuje się za pomocą reakcji olefiny ze środkiem hydroksylującym. Środki hydroksylujące i metody tego przekształcenia są znane. Patrz na przykład Gunstone Advances in Organic Chemistry, tom 1, str. 103—147 (1960). Interscience Publishers, New York. Forma alfa cis olefiny o wzorze 11 daje dwa izomeryczne alfa erytro glikole o wzorze 13 przy użyciu środka hydroksylującego w konfiguracji cis, na przykład czterotlenki osmu, a forma alfa trans olefiny o wzorze 11 daje z tymi samymi środkami hydroksylującymi dwa izomeryczne alfa treo glikole o wzorze 13. Podobnie 35 forma beta cis olefiny 11 daje dwa izomeryczne beta erytro glikole o wzorze 13 z tymi środkami hydroksylującymi, a forma beta trans olefiny o wzorze 11 daje dwa izomeryczne beta treo glikole o wzorze 13. Te alfa erytro, alfa treo, beta erytro i beta treo izomeryczne pary glikoli rozdziela się na indywidualne izomery korzystając z różnicy polarności za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym.

Przekształcenie epoksydu o wzorze 12 w glikol o wzorze 13 (patrz schemat 1) prowadzi się za pomocą reakcji epoksydu z kwasem o pK mniejszym od 4. Przykładami takich kwasów są: kwas mrówkowy, chlorooctowy, tróchlorooctowy, fluorooctowy, trófluorooctowy, szczawiowy, maleinowy itp. Szczególnie korzystny jest kwas mrówkowy. Zwykle wystarczy pozostawić mieszaninę epoksydu z kwasem w temperaturze 25°C na 10—100 minut. Otrzymany w ten sposób ester glikolu hydrolizuje się do glikolu 13, najkorzystniej za pomocą słabej zasady, na przykład kwaśnego węglanu sodowego.

55 Zgodnie ze schematem 1, glikol o wzorze 13 przekształca się w odpowiedni ester kwasu bis-alkanosulfonowego o wzorze 14 za pomocą reakcji związku o wzorze 13 z chlorkiem lub bromkiem alkilosulfonylu lub z bezwodnikiem kwasu alkanosulfonowego, przy czym w każdym przypadku grupa alkilowa zawiera 1—5 atomów węgla. Najkorzystniej jest używać chlorki alkilosulfonowe. Reakcję prowadzi się w obecności zasady w celu zobojętnienia tworzącego się kwasu. Najodpowiedniejszymi

zasadami są trzeciorzędowe aminy, na przykład dwumetyloanilina lub pirydyna. Zwykle wystarczy zmieszać reagenty z zasadą i pozostawić mieszaninę w temperaturze 25°C na kilka godzin. Ester kwasu bis-sulfonowego o wzorze 14 wyodrębnia się znanymi metodami.

Zgodnie ze schematem 1 ester kwasu bis-sulfonowego o wzorze 14 przekształca się w produkt końcowy o wzorze 15 za pomocą reakcji związku o wzorze 14 z wodą w temperaturze od około 0°C do około 60°C. Przy otrzymywaniu PGE₁ lub 8-izo-PGE₁ zwykle odpowiednią temperaturą jest 25°C; w tym wypadku reakcja zachodzi w ciągu 5–10 godzin.

Korzystnie jest stosować homogenne mieszaniny reakcyjne, które można otrzymać przez dodanie odpowiedniej ilości rozpuszczalnego w wodzie rozpuszczalnika organicznego, który nie bierze udziału w reakcji, na przykład acetonu. Żądany produkt wyodrębnia się przez odparowanie nadmiaru wody i rozpuszczalnika. Pozostałość zawiera mieszaninę izomerów o wzorze 15, które różnią się konfiguracją grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym (R lub S). Izomery te wyodrębniają się za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym. Jako produkt uboczny otrzymuje się zwykle ester kwasu jednosulfonowego, podobny do estru kwasu bis-sulfonowego o wzorze 14, z tym że grupę OSO₂R₆ przy węglu sąsiadującym z pierścieniem cyklopropanowym zastępuje grupa OH. Ten ester kwasu jednosulfonowego estryfikuje się do estru kwasu bis-sulfonowego o wzorze 14 metodą opisaną dla przekształcania glikolu o wzorze 13 w bis-ester o wzorze 14, a produkt estryfikacji zwraca się do następnego cyklu reakcji w celu otrzymania dodatkowej ilości produktu końcowego o wzorze 15.

W przekształcaniu bis-estru o wzorze 14 w końcowy produkt o wzorze 15 korzystnie jest używać estru bis-metylowego, to jest związku o wzorze 14, w którym R₆ jest metylem.

Konfiguracja grupy C_nH_{2n}-COOR₇ w bis estrze o wzorze 14 nie zmienia się w czasie przekształcania związku o wzorze 14 w związek o wzorze 15. Dlatego gdy w związku o wzorze 14 R₂ jest pentylenem, R₃ i R₄ są wodorami, a C_nH_{2n} jest heksametylenem otrzymuje się estry PGE₁, gdy grupa -(CH₂)₆COOR₇ w związku wyjściowym znajduje się w konfiguracji alfa i otrzymuje się estry 8-izo-PGE₁ gdy grupa -(CH₂)₆COOR₇ w związku wyjściowym znajduje się w konfiguracji beta. Oba izomery erytro i oba izomery treo alfa estrów o wzorze 14 dają ten sam produkt alfa o wzorze 15 z podobnymi wydajnościami. To samo odnosi się również do izomerów beta. Dlatego zgodnie ze schematem 1 materiał wyjściowy o wzorze 11,24 nie musi być rozdzielany na izomery cis i trans i nie ma potrzeby rozdzielania izomerów erytro i treo otrzymanych przez hydroksylowanie związku o wzorze 11 do glikolu o wzorze 13. Innymi słowami wszystkie mieszaniny izomerów erytro i treo o wzorze 14 są jednakowo użyteczne i tak samo użyteczne jak indywidualne izomery w otrzymywaniu końcowego produktu o wzorze 15.

Zgodnie ze schematem 1 reagenty o wzorach 11,

12, 13, 14 mają konfigurację egzo. Niespodziewanie stwierdzono, że wyższe wydajności produktu końcowego o wzorze 15 otrzymuje się gdy estry kwasu bis-sulfonowego mają konfigurację endo a nie egzo w stosunku do -C(OSO₂R₆)R₄-C(OSO₂R₆)R₂R₃. Te endo reagenty otrzymuje się za pomocą metod opisanych powyżej w belgijskim opisie patentowym nr 702,477 dla odpowiadających im związków egzo, z tym, że nie używa się mieszaniny egzo i endo bicyklo (3.1.0) heksanu podstawionego w położeniu 3 ochranianą grupą hydroksylową, a w położeniu 6 estryfikowaną grupą karboksylową, który w wyżej opisanej metodzie używany był jako związek pośredni, poddawany izomeryzacji do formy egzo przed dalszym użyciem. Zamiast tej mieszaniny form endo i egzo używa się jako związku pośredniego czystego izomeru endo. Konfiguracja endo utrzymuje się w czasie następnych przekształceń opisanych w wyżej wspomnianym patencie belgijskim prowadzących do olefiny o wzorze 11 i epoksydu o wzorze 12 i do glikolu o wzorze 13 i estru kwasu bis-sulfonowego o wzorze według wyżej opisanej metody.

Niezbędny czysty związek pośredni o wzorze 17 otrzymuje się za pomocą reakcji estru metylowego kwasu endobicyklo-(3.1.0) hekseno-2-karboksylowego-6 z dwuboranem w mieszaninie czterohydrofuranu i eteru dwuetylowego. Jest to reakcja znana, która daje ester metylowy kwasu endo-bicyklo(3.1.0)heksanolo-3-karboksylowego-6, który poddaje się reakcji z dwuhidropiraniem w obecności katalitycznych ilościach POCl₃ w celu otrzymaniażądanego związku o wzorze 17. Związek ten traktuje się według wyżej opisanej metody w celu otrzymania izomeru endo wszystkich związków i izomerów o ogólnym wzorze 14 (schemat 1). Metoda przekształcania endo-izomerów estru kwasu bis-sulfonowego o wzorze 14 w produkt końcowy o wzorze 15 i wyniki tego przekształcania, to jest izomeria reagentów o wzorze 13 i produkt o wzorze 15 są takie same jak opisane powyżej dla przypadku przekształcania egzo 13 w związek o wzorze 15, z tym że wydajność produktu o wzorze 15 jest niespodziewanie znacznie wyższa przy użyciu formy endo niż przy użyciu formy egzo związku o wzorze 14.

Produkty końcowe o wzorze 15 otrzymane według wyżej opisanej metody są estrami R₇, w których R₇ ma wyżej zdefiniowane znaczenie. Dla niektórych z wyżej opisanych celów korzystnie jest otrzymać związki o wzorze 15 w postaci wolnych kwasów lub ich soli, które otrzymuje się z wolnych kwasów. Estry o wzorze 15 są trudne do zhydroliczenia bez wprowadzania niepożądanych zmian w żądanych kwasach. Istnieją 3 inne użyteczne metody otrzymywania wolnych kwasów o wzorze 15.

Jedna z tych metod może być używana do otrzymywania wolnych kwasów z odpowiednich estrów alkilowych, w których alkil zawiera 1–8 atomów węgla łącznie. Metoda ta polega na poddaniu estru alkilowego o wzorze 15 działaniu acylazy z mikroorganizmu Subphylum 2 z grupy Phylum III, a następnie wyizolowaniu kwasu. Szczególnie korzy-

stne dla tych celów są gatunki z rzędu Mucolales, Hypocreales, Moniliales i Actinomycetales oraz gatunki z rodzin Mucoraceae, Cunninghamellaceae, Nectriaceae, Moniliaceae, Dematiaceae, Tuberculariaceae, Actinomycetaceae i Streptomycetaceae jak również gatunki z rodzajów Absidia, Circinella, Gongronella, Rhizopus, Cunninghamella, Calonectria, Aspergillus, Penicillium, Sporotrichum, Cladosporium, Fusarium, Nocardia i Streptomyces. Przykłady tych mikroorganizmów wymienione są w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3,290,226.

Enzymatyczną hydrolizę estru prowadzi się przez wytrząsanie wodnej zawiesiny estru alkilowego o wzorze 15 z enzymem zawartym w kulturze jednego z wyżej wymienionych mikroorganizmów aż do czasu gdy ester ulegnie zhydrolizowaniu. Temperatura reakcji pomiędzy 20 i 30°C jest zwykle zadawalająca. Hydroliza zachodzi zwykle w czasie 1–20 godzin. Zwykle pożądane jest zastąpienie powietrza w mieszaninie reakcyjnej na przykład argonem lub azotem.

Enzymy otrzymuje się z komórek zebranych z kultury, które po przemyciu i zawieszeniu w wodzie poddaje się dezintegracji, na przykład przez ucięcie z paciorkami szklanymi lub za pomocą fal dźwiękowych albo ultradźwiękowych. Źródłem enzymów może być cała mieszanina poddezintegracji, korzystniej jednak jest poddać ją odwirowaniu lub odsączeniu i używać płyn z wirówki lub przesącz jako źródło enzymów.

W niektórych wypadkach korzystnie jest hodować mikroorganizmy w obecności estru alkilowego kwasu alifatycznego zawierającego 10–20 atomów węgla, z tym że grupa alkiłowa zawiera 1–8 atomów węgla. Ester ten można też dodać do kultury i pozostawić kulturę na 24 godziny bez dalszego rozwoju aż do zbioru komórek. Powoduje to aktywizację enzymu w przekształceniu estrów o wzorze 15 w wolny kwas. Przykładem estru alkilowego użytecznego do tych celów jest oleinian metalu.

Ta hydroliza enzymatyczna jest ogólnie użyteczna dla przekształcania estrów alkilowych prostaglandyny w wolne kwasy i służy nie tylko do otrzymywania wolnych kwasów odpowiadających estrom o wzorze 15 lecz również do przekształcania innych znanych estrów alkilowych prostaglandyny i ich analogów, na przykład estrów alkilowych o wzorze 5.

Na temat innych znanych estrów alkilowych prostaglandyn zhydrolizowanych w obecności tego enzymu patrz Bergstrom et al. w wyżej cytowanej publikacji.

Jakkolwiek, jak wyżej wspomniano, estry o wzorze 15 nie są łatwo zhydrolizowane do wolnych kwasów, niektóre z nich można przekształcić w wolne kwasy za pomocą innej metody. Tu należą estry halogenoetylowe, w których R_1 jest etylem podstawionym w położeniu beta trzema atomami chloru, dwoma lub trzema atomami bromu, lub jednym, dwoma lub trzema atomami jodu. Takie estry, na przykład te, w których R_1 jest $-CH_2CCl_3$, dają wolne kwasy przez traktowanie cynkiem i kwasem alkanowym o 2–6 atomach węgla, korzystnie kwasem octowym. W tej reakcji najkorzy-

stniej jest używać cynku w postaci pyłu. Grupę halogenoetylową można również zastąpić wodorem przez mieszanie w ciągu kilku godzin halogenoestru o wzorze 15 z pyłem cynkowym. Wolny kwas wyizolowuje się z mieszaniny reakcyjnej znanymi metodami.

Zgodnie ze schematem 1 halogenoetyloestry o wzorze 15 otrzymuje się z estrów kwasu bis-sulfonowego o wzorze 14, w których R_1 jest etylem podstawionym w położeniu beta trzema atomami chloru, dwoma lub trzema atomami bromu, jednym, dwoma lub trzema atomami jodu, a korzystnie trzema atomami chloru. Przekształcenia te prowadzi się metodami opisanymi powyżej dla innych związków o wzorze 14, z których otrzymuje się związki o wzorze 15.

Estry kwasu bis-sulfonowego o wzorze 14, w których R_1 jest etylem podstawionym w położeniu beta trzema atomami chloru, dwoma lub trzema atomami bromu, lub jednym, dwoma lub trzema atomami jodu otrzymuje się z odpowiednich glikoli o wzorze 13 metodami wyżej opisanymi dla przekształceń związków o wzorze 13 w związki o wzorze 14.

Glikole o wzorze 13, w których R_1 jest etylem podstawionym w położeniu beta trzema atomami chloru, dwoma lub trzema atomami bromu, lub jednym, dwoma lub trzema atomami jodu otrzymuje się przez hydroksylowanie odpowiednich olefin o wzorze 11 lub epoksydów o wzorze 12 metodami wyżej opisanymi dla przekształceń związków o wzorze 11 w związki o wzorze 13 i związków o wzorze 12 w związki o wzorze 13.

Alternatywnie te estry halogenoetylowe otrzymuje się przez estryfikację wolnych kwasów glikolowych o wzorze 13 (R_1 jest wodorem) odpowiednimi halogenoetanolami, na przykład β , β , β -trójchloroetanolem gdy pożądane jest otrzymanie grupy halogenoetylowej o wzorze $-CH_2CCl_3$. Estryfikację tę prowadzi się poddając wolny kwas glikolowy o wzorze 13 działaniu halogenoetanolu w obecności karbowuimido, na przykład dwucykloheksylokarbowuimidu i zasady, na przykład pirydyny. Mieszanina ta, korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika takiego jak dwuchlorometan, zwykle daje żądany ester halogenoetylowy po kilku godzinach w 25°C. Kwas glikolowy o wzorze 13 niezbędny do tej estryfikacji otrzymuje się przez hydroksylowanie wolnego kwasu olefinowego o wzorze 11 według wyżej opisanej metody przekształcania związku o wzorze 11 w związek o wzorze 13.

Olefiny o wzorze 11, w którym R_1 jest etylem podstawionym w położeniu beta trzema atomami chloru, dwoma lub trzema atomami bromu, lub jednym, dwoma lub trzema atomami jodu otrzymuje się przez estryfikowanie odpowiedniego halogenoetanolu na przykład CCl_3CH_2OH za pomocą wyżej opisanej metody estryfikacji kwasu glikolowego o wzorze 13 ($R_1=H$).

Niezbędny wolny kwas olefinowy o wzorze 11 ($R_1=H$) otrzymuje się przez hydrolizę odpowiednich estrów. W tej reakcji trudno jest uniknąć częściowej izomeryzacji formy alfa do formy beta i Vice versa. Z tego względu korzystniej jest redukować kar-

bonył w pierścieniu estru olefinowego o wzorze 11 do hydroksylu borowodorkiem sodowym przed zmydleniem, które wtedy zachodzi łatwo i bez izomeryzacji. Otrzymaną w ten sposób hydroksyolefinę zawierającą wolną grupę karboksylową utlenia się do ketoolefinu o wzorze 11 ($R_7=H$). Do utlenienia należy używać odczynnika, który nie zmienia grupy $-CR_4=CR_5R_6$ w związkach o wzorze 11. Odpowiednim środkiem utleniającym jest odczynnik Jonesa (patrz. J. Chem. Soc. /Londyn/ 39 (1964). Te trzy reakcje: redukcja borowodorkiem sodowym, hydroliza i utlenienie prowadzi się znanymi metodami.

Jakkolwiek ta druga droga do wolnych kwasów o wzorze 15 została przedstawiona na przykładach związków egzo pokazanych w schemacie 1, może ona być stosowana dla związków z szeregu endo.

Trzecia droga do wolnych kwasów o wzorze 15 zaczyna się od ketalu o wzorze 18, w którym R_2 , R_3 , R_4 i C_nH_{2n} mają wyżej zdefiniowane znaczenia, R_5 jest wodorem, alkilem o 1—8 atomach węgla, cykloalkilem o 3—10 atomach węgla, aralkilem o 7—12 atomach węgla, fenylem lub fenylem podstawionym 1—3 atomami chloru, lub alkilem o 1—4 atomach węgla, obydwa R_{12} oznaczają alkile o 1—6 atomach węgla lub związane ze sobą oznaczają 1,2-alkilen lub 1—3 alkilen o 2—6 atomach węgla, a $\sim$ oznacza przyłączenie grupy $C_nH_{2n}-COOR_3$ do pierścienia w konfiguracji alfa lub beta i w konfiguracji egzo lub endo w stosunku do grupy $-CR_4=CR_5R_6$.

Ketale te, w których obydwa R_{12} są alkilami otrzymuje się za pomocą reakcji keto-olefiny o wzorze 11 (R_7 staje się R_8 według wyżej podanej definicji) o konfiguracji egzo lub endo w stosunku do grupy $-CR_4=CR_5R_6$ z estrem kwasu ortomrówkowego o wzorze $HC(OR_{12})_3$, w którym R_{12} ma wyżej zdefiniowane znaczenia. Gdy oba R_{12} związane ze sobą oznaczają 1—2, lub 1—3 alkilen tę samą ketoolefinę o wzorze 11 R_7 poddaje się reakcji z 1,2-glikolem lub 1,3-glikolem o 2—6 atomach węgla w obecności mocnego kwasu, korzystnie kwasu sulfonowego na przykład p-toluenosulfonowego. Przykładami 1-2-alkilenów o 2—6 atomach węgla są: $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$. Przykładami 1-3-alkilenów o 3—6 atomach węgla są: $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $CH_3-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$ i $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$. Przykłady 1,2-glikoli i 1,3-glikoli odpowiadają wyżej podanym przykładom 1-2-alkilenów i 1-3-alkilenów z grupami OH przy każdej wolnej wartościowości.

Wyżej opisane dwa procesy są znane fachowcom w tej dziedzinie.

Zgodnie ze schematem 1 ketal o wzorze 18 przekształca się via odpowiednie ketale w epoksyd o wzorze 12, glikol o wzorze 13, ester kwasu bis-sulfonowego, o wzorze 14, w ketal odpowiadający wzorowi 15, o wzorze 19, w którym R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_{12} , C_nH_{2n} i $\sim$ mają wyżej podane znaczenia. Reakcje te prowadzi się w wyżej opisany sposób dla przekształceń związku o wzorze 11 w związek o wzorze 12, o związku o wzorze 12 w związek o wzo-

rze 13, związku o wzorze 13 w związek o wzorze 14 i związku o wzorze 14 w związek o wzorze 15, z tym, że wszystkie wolne kwasy ketalowo-glikolowe o wzorze 13 estryfikuje się przed przekształceniem w ketale estrów kwasu bis-sulfonowego o wzorze 14 oraz z tym, że kilka ketali o wzorach 11, 12, 13 i 14 ma konfigurację egzo lub endo, a nie tylko egzo, jak na to wskazuje schemat 1.

Ketal we wzorze 19 hydrolizuje się znanymi metodami do wolnego kwasu ($R_7=H$), a następnie hydrolizuje się kwasem, na przykład kwasem szczawowym, do produktu końcowego o wzorze 15 (schemat 1), w którym R_7 oznacza H.

Te reakcje ketali są użyteczne w otrzymywaniu związków o wzorze 15, w którym $R_1=H$, gdy grupa $-C_nH_{2n}-COOR_3$ doczepiona jest konfiguracji alfa lub beta. Gdy R_3 i R_4 oznaczają H, C_nH_{2n} jest heksametylenem, a grupa $(CH_2)_6-COOR_3$ jest przyłączona w konfiguracji beta otrzymuje się 8-izo-PGE₁ (zarówno R jak i S). Gdy natomiast w tym samym związku grupa $-(CH_2)_6-COOR_3$ jest przyłączona w konfiguracji alfa, otrzymuje się PGE₁ (zarówno R jak i S).

Metody opisane w wyżej wspomnianym belgijskim opisie patentowym nr 702,477 dotyczące otrzymywania olefiny o wzorze 11 (schemat 1) zwykle dają mieszaniny izomerów alfa i beta w stosunku do grupy $-C_nH_{2n}-COOR_7$. Zgodnie z wyżej podanymi reakcjami izomery te dają związki o wzorze 15 typu PGE₁ (alfa) i 8-izo-PGE₁ (beta). Jeżeli jeden z tych typów związków jest korzystniejszy, można spowodować preferancyjne tworzenie się tego typu za pomocą następujących dwóch metod.

W jednej z tych metod poddaje się izomeryzacji produkt końcowy o wzorze 15, w którym R_7 ma wyżej zdefiniowane znaczenie lub jest wodorem. Izomer o wzorze 15 alfa lub beta w obojętnym rozpuszczalniku utrzymuje się w temperaturze 0—80°C w obecności zasady, której roztwory wodne mają wartość pH poniżej 10, aż do czasu gdy znaczna część substratu ulegnie izomeryzacji, to jest alfa do beta lub beta do alfa. Korzystnymi w tej reakcji zasadami są sole metali alkalicznych kwasów karboksylowych, zwłaszcza alkanowych o 2—4 atomach węgla, na przykład octan sodowy.

Przykładami obojętnych rozpuszczalników są alkanole o 1—4 atomach węgla, na przykład etanol. W temperaturze 25°C reakcja zachodzi w ciągu 1—20 dni. Prawdopodobnie ustala się równowaga. W przypadku PGE₁ i 8-izo-PGE₁ równowaga odpowiada 9 częściom PGE₁ i jednej części 8-izo-PGE₁. Mieszaniny izomerów alfa i beta wyodrębnia się znanymi metodami, a następnie rozdziela się je znanymi metodami, takimi jak chromatografia, krystalizacja lub kombinacje tych metod. Następnie mniej pożądaný izomer poddaje się znów izomeryzacji w celu otrzymania dodatkowej ilości bardziej korzystnego izomeru. Przez powtarzanie tego procesu praktycznie cała ilość mniej korzystnego izomeru zostaje przekształcona w bardziej pożądaný izomer.

W drugiej metodzie preferancyjnego tworzenia jednego z izomerów o wzorze 15 stosuje się olefinę o wzorze 11 (schemat 1). Izomer alfa lub beta tej

olefiny przekształca się w mieszaninę obu izomerów przez utrzymanie w obojętnym rozpuszczalniku w obecności zasady w temperaturze 0–100°C aż do czasu gdy znaczna część substratu ulegnie izomerizacji. W tej reakcji korzystnymi zasadami są amidy metali alkalicznych, alkoholany metali alkalicznych, wodoroki metali alkalicznych i trójarylometyloPOCHODNE metali alkalicznych.

Szczególnie korzystne są trzeciorzędowe alkoholany metali alkalicznych o 4–8 atomach węgla, na przykład trzeciorzędowy butanolan potasowy. W temperaturze około 25°C reakcja ta zachodzi szybko (od jednej minuty do kilku godzin). Prawdopodobnie ustala się równowaga pomiędzy dwoma izomerami bez względu na to, który z nich jest materiałem wyjściowym. W przypadku olefiny o wzorze 11 gdy R_2 jest pentylem, R_3 i R_4 są wodorami, R_7 jest metylem, a C_nH_{2n} jest heksametylenem, mieszanina w równowadze zawiera około 1/3 izomeru alfa i 2/3 beta. Te mieszaniny izomerycznych olefin o wzorze 11 (również gdy $R_7=H$) wyodrębnia się znanymi metodami, a następnie rozdziela się znanymi metodami, na przykład za pomocą chromatografii. Mniej pożądanym izomer poddaje się następnie powtórnie izomerizacji w celu otrzymania dodatkowej ilości bardziej korzystnego izomeru. Przez powtarzanie tego procesu prawie cała ilość mniej korzystnego izomeru olefiny o wzorze 11 zostaje przekształcona w bardziej korzystny izomer.

Produkty końcowe o wzorze 15 otrzymywane sposobem według wynalazku wraz z nowymi związkami o wzorach 6–10 w postaci wolnych kwasów przekształca się w farmakologicznie dopuszczalne sole za pomocą zobojętnienia odpowiednimi ilościami nieorganicznych lub organicznych zasad, których przykładami są wyżej wymienione kationy i aminy.

Zobojętnienie prowadzi się znanymi metodami używanymi do otrzymywania soli nieorganicznych, to jest soli metali i soli amonowych, soli addycyjnych z aminami i czwartorzędowych soli amoniowych. Wybór metody zależy częściowo od rozpuszczalności żądanej soli. W przypadku soli nieorganicznych korzystnie jest na ogół rozpuścić kwas o wzorze 15, 8 lub 9 w wodzie zawierającej stechiometryczną ilość wodorotlenku, węglanu lub kwaśnego węglanu metalu. Na przykład, można tak otrzymać sól sodową kwasu prostanowego z wodorotlenku, węglanu lub kwaśnego węglanu sodowego. Przez odparowanie wody lub przez dodanie rozpuszczalnego w wodzie związku organicznego o średniej polarności na przykład niższego alkanolu lub niższego alkanonu, można otrzymać sól nieorganiczną w postaci stałej, o ile ta postać jest pożądana.

W celu otrzymania soli amonowej kwas o wzorze 5, rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku o średniej lub niskiej polarności, takim jak etanol, aceton lub octan etylu (polarność średnia) ewentualnie eter dwuetylowy lub benzen (polarność niska). Następnie dodaje się przynajmniej stechiometryczną ilość aminy odpowiadającej żądanemu kationowi. Jeżeli nie nastąpi wydzielenie się osadu wynikającej soli, można ją zwykle otrzymać w postaci stałej przez dodanie rozpuszczalnego w wodzie

rozpuszczalnika o małej polarności lub przez odparowanie. Jeżeli amina jest lotna, jej nadmiar można łatwo usunąć przez odparowanie. W przypadku mniej lotnych amin lepiej jest używać ich stechiometryczne ilości.

Czwartorzędowe sole amoniowe otrzymuje się przez zmieszanie kwasu o wzorze 5 ze stechiometryczną ilością odpowiedniego czwartorzędowego wodorotlenku amoniowego w roztworze wodnym, a następnie odparowanie wody.

Zgodnie ze schematem 1 reagenty o wzorze 11, 12, 13 i 14 jak również odpowiadające im ketale i endoizomery tych związków oraz produkty końcowe o wzorze 5 łącznie z $PGF_{1\alpha}$ i $PGF_{1\beta}$ i ich izomerami i łącznie z nowymi związkami o wzorach 6–10 mają przynajmniej jeden środek asymetrii i każdy z tych związków istnieje w postaciach optycznie czynnych form d i l.

Optycznie czynne produkty o wzorze 5 łącznie z $PGF_{1\alpha}$ i $PGF_{1\beta}$ i nowymi związkami o wzorach 6–10 otrzymuje się przez rozdział produktów końcowych lub przez rozdział jednego z produktów pośrednich o wzorach 11, 12, 13, 14 i 15. Gdy produktem końcowym o wzorze 5 jest wolny kwas, jego formę dl rozdziela się na formy d i l za pomocą znanych metod polegających na reakcji wolnego kwasu z optycznie czynnymi zasadami, na przykład brucyną lub strychniną w celu otrzymania mieszaniny dwóch diastereoizomerów, które rozdziela się znanymi metodami, na przykład przez frakcyjną krystalizację. Optycznie czynne kwasy o wzorze 5 otrzymuje się ogólnie znanymi metodami polegającymi na traktowaniu diastereoizomerów kwasami.

Alternatywnie rozdziela się wolne kwasy olefinowe o wzorze 11 lub glikolowe o wzorze 13 na składniki optycznie czynne d i l, które estryfikuje się i przekształca dalej w odpowiednie optycznie czynne formy produktów końcowych o wzorze 5 według wyżej opisanej metody. Alternatywnie olefinę o wzorze 11 lub glikol o wzorze 13 w formie egzo lub endo przekształca się w ketal optycznie czynnego 1,2-glikolu, na przykład D (–)2,3-butanediolu za pomocą reakcji tego glikolu ze związkiem o wzorze 11 lub 13 w obecności mocnego kwasu, na przykład kwasu p-toluenosulfonowego. Otrzymany w ten sposób ketal jest mieszaniną diastereoizomerów, które rozdziela się na diastereoizomery d i l. Każdy z nich hydrolizuje się kwasem, na przykład szczawiowym, do wyjściowego keto-związku o wzorze 11 lub 13, który jest optycznie czynny. Alternatywnie mieszaninę diastereoizomerycznych ketali przekształca się w ketale o wzorze 15 za pomocą wyżej opisanej metody, diastereoizomery rozdziela się, a optycznie czynne ketale o wzorze 7 hydrolizuje się kwasem, na przykład szczawiowym, w celu otrzymania optycznie czynnych związków o wzorze 15.

Reakcje, w których biorą udział optycznie czynne glikole i ketale służące do rozdzielania racematów są ogólnie znane. Patrz Chem. Ind. 1664 (1961) i J. Am. Chem. Soc. 84, 2938 (1962).

Wynalazek wyjaśniają bliżej następujące przykłady. (Wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza).

Przykład I. 19,19-dwumetyloprostaglandyny $F_{1\beta}$ 1 19,19-dwumetyloprostaglandyny $F_{1\beta}$. Roztwór 500 mg estru metylowego 19,19-dwumetyloprostaglandyny E_1 w 25 ml izopropanolu miesza się w 0° pod azotem i dodaje zimny roztwór 250 mg borowodoru sodowego w 5 ml wody. Mieszaninę miesza się w temperaturze 0° przez 2,5 godziny, po czym dodaje się 1 ml acetonu i miesza się w 0° przez 10 minut. Następnie zakwasza się kwasem octowym do wartości pH 5—6 i oddestylowuje aceton i izopropanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę wlewa się do nasyconego roztworu wodnego NaCl i ekstrahuje 3 razy octanem etylu. Połączone ekstrakty przemywa się nasyconym roztworem wodnym NaCl, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 507 g mieszaniny estrów metylowych 19,19-dwumetyloprostaglandyny $F_{1\alpha}$ i 19,19-dwumetyloprostaglandyny $F_{1\beta}$ w postaci białej stałej substancji. 503 mg tej substancji rozpuszcza się w 15 ml metanolu, chłodzi się do temperatury około 5°, miesza pod azotem i dodaje 2 ml 50% KOH. Mieszaninę miesza się w temperaturze 25° pod azotem przez 4 godziny, dodaje 100 ml wody i ekstrahuje 1 raz octanem etylu. Warstwę wodną zakwasza się rozcieńczonym HCl i ekstrahuje 4 razy octanem etylu.

Ekstrakty łączy się, przemywa 3 razy wodą i 1 raz nasyconym roztworem wodnym NaCl, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 506 mg białej krystalicznej pozostałości, którą chromatografuje się na 150 g żelu krzemionkowego. Kolumnę przemywa się 500 ml 50% i 500 ml 75% octanu etylu w cykloheksanie, 400 ml octanem etylu i 500 ml 10% metanolu w octanie etylu, a w końcu 500 ml 25% metanolu w octanie etylu. Eluaty zawierające cykloheksan odrzuca się, a następnie zabiera 50 ml porcje eluatów. Frakcje 16—35 łączy się i odparowuje i otrzymuje się 135 mg 19,19-dwumetyloprostaglandyny $F_{1\alpha}$ o temperaturze topnienia 107—109°, IR: 3320, 2700, 1710, 1325, 1305, 1290, 1275, 1240, 1210, 1200, 1095, 1050, 1020, 985, 975 i 945 cm^{-1} .

Przykład II. Ester metylowy 2,2-dwumetyloprostaglandyny $F_{1\alpha}$ i ester metylowy 2,2-dwumetyloprostaglandyny $F_{1\beta}$. Roztwór 100 mg estru metylowego 2,2-dwumetylo-PGE₁ w 5 ml izopropanolu chłodzi się do temperatury 0° w lodzie i dodaje roztwór 50 mg borowodoru sodowego w 1 ml wody. Całość miesza się na łaźni z topniejącym lodem przez 2,5 godziny, po czym dodaje się 1 ml acetonu i miesza przez 10 minut. Mieszaninę zobojętnia się rozcieńczonym kwasem octowym i oddestylowuje większą część izopropanolu i acetonu pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się 10 ml wody i ekstrahuje 15 ml octanu etylu. Ekstrakt suszy się siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 100 mg pozostałości.

Powyższe postępowanie powtarza się używając jako materiału wyjściowego 600 mg estru metylowego 2,2-dwumetyloprostaglandyny E_1 i otrzymuje

się 600 ml surowego produktu. Chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym rozwiniętym octanem etylu i wywołanym odczynnikami wanilinowo-fosforowym wykazała, że oba produkty są jednakowe. Połączone produkty (700 mg) łączy się i chromatografuje na 70 g żelu krzemionkowego pakowanego na mokro z mieszaniną 2:1 octan etylu: cykloheksan. Kolumnę eluuje się 500 ml octanu etylu, 500 ml 1%, 500 ml 3% i 500 ml 10% metanolu w octanie etylu zbierając 25 ml frakcje. Po odparowaniu połączonych frakcji 32—34 otrzymuje się 170 mg estru metylowego 2,2-dwumetyloprostaglandyny $F_{1\alpha}$ o temperaturze topnienia 54—60°, piki w widmie masowym: 398, 380, 362, 327 i 308. Frakcje 51—56 po połączeniu i odparowaniu dają 290 mg estru metylowego 2,2-dwumetylo-PGF_{1\beta} o temperaturze topnienia 69—74°, piki w widmie masowym: 398, 380, 362, 327 i 308.

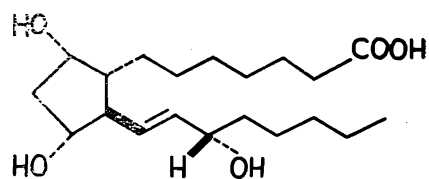
Przykład III. 2,2-dwumetyloprostaglandyna $F_{1\beta}$. Roztwór 200 mg estru metylowego 2,2-dwumetylo-PGF_{1\beta} w 5 ml metanolu miesza się z 2,8 ml 45% KOH i mieszaninę pozostawia w temperaturze 25° pod azotem na około 20 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa mieszaniny reakcyjnej wykazała, że reakcja dobiegła końca. Daje się 30 ml wody i ekstrahuje 15 ml octanu etylu. Warstwę wodną zakwasza się rozcieńczonym HCl i ekstrahuje się 2×25 ml octanu etylu. Roztwory w octanie etylu łączy się i przemywa trzykrotnie wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 182 mg krystalicznej pozostałości, którą przekryształizowuje się z mieszaniny eteru i pentanu i otrzymuje się 142 mg 2,2-dwumetyloprostaglandyny $F_{1\beta}$ o temperaturze topnienia 102—106°, piki w widmie masowym: 384, 366, 348 i 294.

Przykład IV. 2,2-dwumetyloprostaglandyna $F_{1\alpha}$. Postępując jak w przykładzie III, lecz stosując ester metylowy 2,2-PGF_{1\alpha} zamiast estru metylowego 2,2-dwumetylo-PGF_{1\beta} otrzymuje się 2,2-dwumetylo-PGF_{1\alpha} o temperaturze topnienia 108—112°, piki widma masowego 384, 366, 348 i 294.

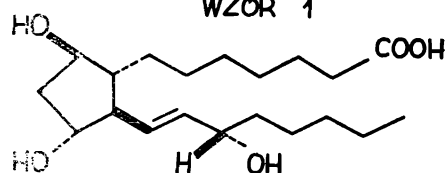
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyny o ogólnym wzorze 8, w którym m oznacza liczbę od 1 do 6, a oznacza liczbę od 0 do 4, R_{1a} oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub farmakologicznie dopuszczalny kation, Y oznacza grupę metylową, etylową, izobutyłową, tertibutyłową, Z oznacza grupę etylenową lub etylenową podstawioną 1 lub 2 grupami metylowymi, etylowymi lub jedną grupą alkilową o 3—4 atomach węgla z tym zastrzeżeniem, że Z nie może oznaczać grupy etylenowej, gdy Y oznacza grupę metylową lub etylową, znamienny tym, że redukuje się za pomocą środka redukującego grupy karbonylowe związek o ogólnym wzorze 20, w którym m, a, R_{1a} , Y i Z mają wyżej podane znaczenie.

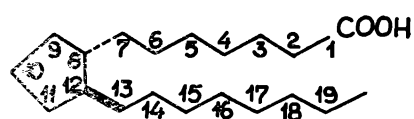
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek redukujący stosuje się borowodorek sodowy, a reakcję prowadzi się w temperaturze 0°C.



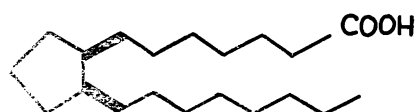
WZÓR 1



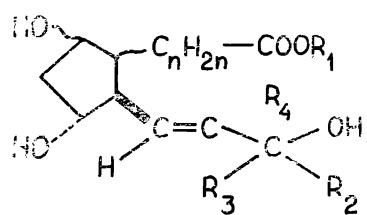
WZÓR 2



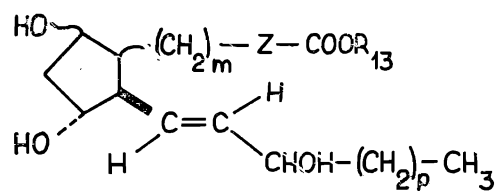
WZÓR 3



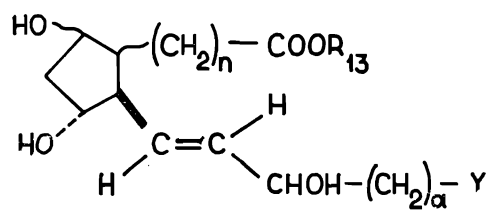
WZÓR 4



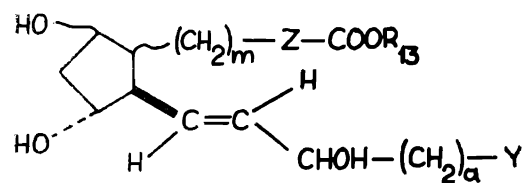
WZÓR 5



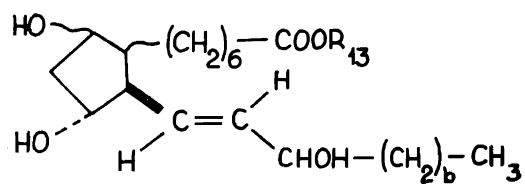
WZÓR 6



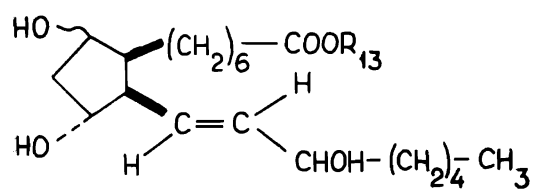
WZÓR 7



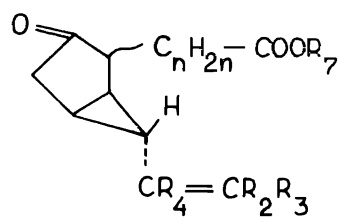
WZÓR 8



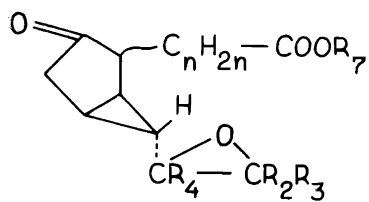
WZÓR 9



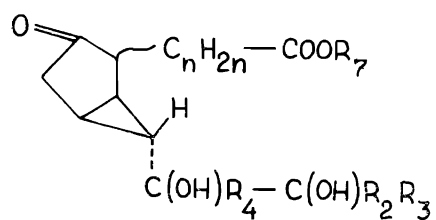
WZÓR 10



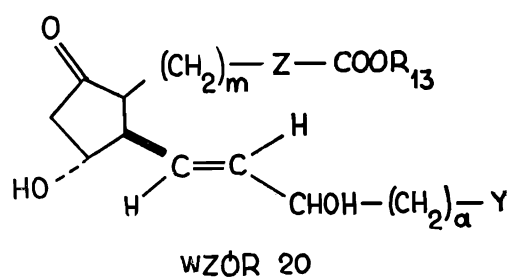
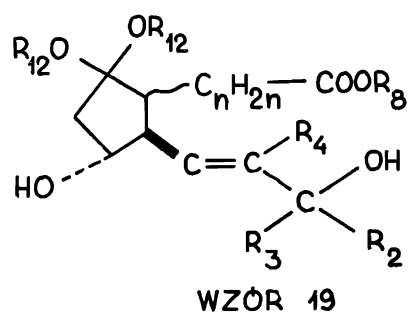
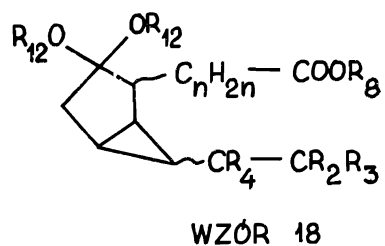
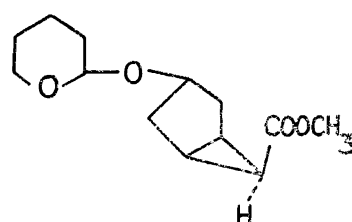
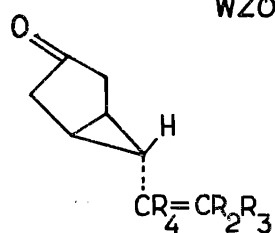
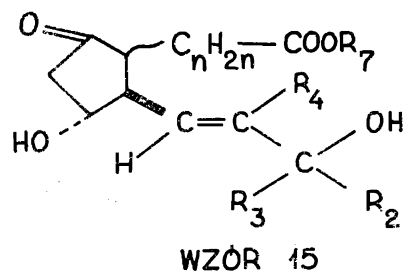
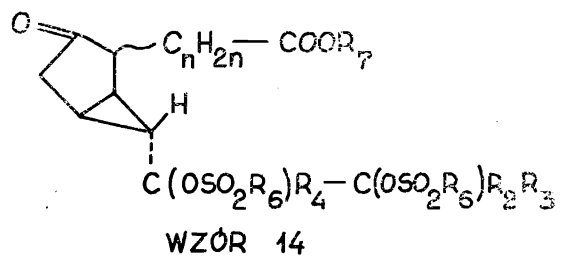
WZÓR 11

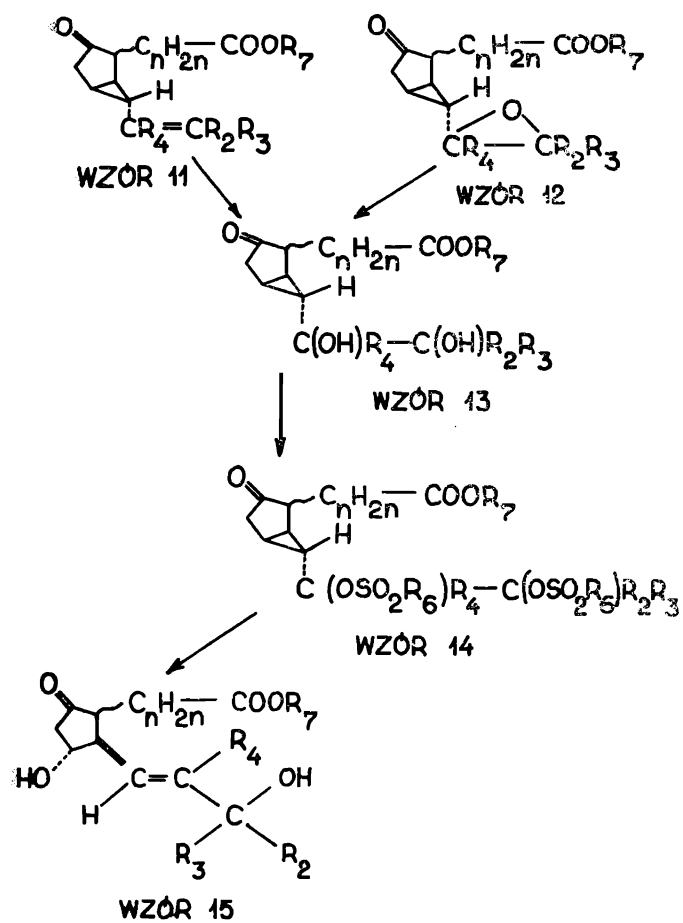


WZÓR 12



WZÓR 13





Schemat 1