



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.05.71 (P. 166094)

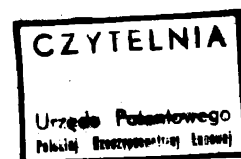
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1977

MKP C07c 61/32

Int. Cl.² C07C 177/00



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyny, zwłaszcza łatwo rozpuszczalnych kryształów trój(hydroksymetylo)aminometanu PGE_2 . Kryształy tej soli mają takie same zastosowanie w farmakologii i w medycynie jak PGF_2 , jak również mogą służyć jako środek do oczyszczania tych prostaglandyn.

Szczególnie wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania łatwo rozpuszczalnych kryształów trój(hydroksymetylo)aminometanu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku.

Związek o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku jest optycznie czynnym związkiem znanym jako prostaglandyna $\text{E}_2(\text{PGE})_2$. Związek ten znajduje różnorodne zastosowania w farmakologii i w medycynie i służy na przykład do wywoływania porodu i przerywania ciąży u ciężarnych zwierząt i ludzi wraz do regulacji cyklu miesięcznego zarówno ciężaranych jak i nie ciężarnych ludzi i zwierząt. Do powyższych celów, lek podaje się zazwyczaj w postaci dożylnych zastrzyków lub kroplówki, chociaż do wywoływania porodu można podawać go również doustnie a do przerywania ciąży i regulacji cyklu miesięcznego można go także podawać dopochwowo i doodbytniczo.

Kwas karboksylowy o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku trudno jest stosować do wytwarzania mieszanek odpowiednich do zastosowań farmakologicznych i medycznych ponieważ jest on

2

trudno rozpuszczalny w wodzie lub w izotonicznych roztworach, potrzebnych do wstrzykiwania domięśniowego lub kroplówki. Przed wytworzeniem izotonicznego roztworu wodnego o właściwym stężeniu, konieczne jest zazwyczaj wstępne działanie na prostaglandynę mieszającą się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym i/lub wodnym roztworem zasady, takiej jak np. wodorotlenek sodowy lub węglan sodowy. Chociaż PGE_2 występuje w postaci krystalicznego osadu, jest ona woskowata i wolno rozpuszcza się w wodnych roztworach zasady.

Zgodnie ze znanymi sposobami wytwarzania mieszanek leczniczych, pierwszą czynnością jest rozpuszczenie PGE_2 w wodnych roztworach zasadowych, co wymaga zastosowania tych prostaglandyn w postaci kwasów karboksylowych i soli. Zagadnienie to omówiono w brytyjskim opisie patentowym nr 1 040 544, w którym do celów farmakologicznych i medycznych sugeruje się zastosowanie PGE_2 w postaci dopuszczalnych w farmacji soli. Jako kationy takich soli zaleca się zastosowanie kationów pochodzących z metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, z różnych amin i kationu amonowego.

Celem wynalazku jest otrzymanie PGE_2 w postaci trwałej, krystalicznej soli o wysokiej temperaturze topnienia, szybko rozpuszczającej się w wodzie lub w izotonicznych roztworach, potrzebnych do podawania dożylnego. Sole te użyteczne są do wytwarzania inaczej podawanych leków, np. ustnie, podopochwowo i doodbytniczo. W celu wy-

tworzenia soli o pożądanym stopniu czystości, bardzo korzystna jest możliwość ich krystalizacji.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że łatwo rozpuszczalne kryształy trój(hydroksymetylo)aminometanu PGE_2 powstają przez zmieszanie stężonego roztworu zawierającego równoważne ilości PGE_2 i trójhydroksymetylo/aminometanu w mieszającym się z wodą, polarnym związkiem organicznym normalnie ciekłym poniżej temperatury 40°C . z wystarczającą ilością polarnego, normalnie ciekłego związku organicznego, mieszającego się z wymienionym związkiem polarnym, w temperaturze od -20° — 40°C , w celu wytrącenia opisywanej soli; utrzymywanie uzyskanej mieszaniny w temperaturze od -20° — 40°C do chwili wytworzenia kryształów i oddzielenie tych kryształów.

W omawianym procesie, termin „normalnie ciekły” oznacza związek ciekły w temperaturze 40°C pod ciśnieniem jednej atmosfery, to znaczy 760 mm Hg. Przykładami odpowiednich mieszających się z wodą, polarnych, normalnie ciekłych związków organicznych są: sulfotlenek dwumetylu, dwumetyloformamid, tetrametylomocznik, sulfony (sulfon tetrametylenowy lub dwutlenek 1,1-tetrahydrotiofenu) i metanol. Szczególnie korzystne jest zastosowanie sulfotlenku dwumetylu.

Przykładami odpowiednich mniej polarnych, normalnie ciekłych związków organicznych mieszających się z wymienionym związkiem polarnym są: acetonitryl, nityryl kwasu propionowego i masłowego, dwuchlorometan, keton metylopropylowy, eter dwuetylowy i chloroform. Korzystne zastosowanie znajdują tu nityryle a zwłaszcza acetonitryl. Szczególnie korzystne połączenie związku polarnego i mniej polarnego w tej reakcji stanowi odpowiednio sulfotlenek dwumetylu i acetonitrylu.

Pożądane jest zastosowanie równoważnych ilości PGE_2 i trój(hydroksymetylo)-aminometanu.

Wyżej opisana sól powstaje po zmieszaniu PGE_2 i trój(hydroksymetylo)aminometanu dając roztwór w mieszającym się z wodą, polarnym, normalnie ciekłym związku organicznym. Następnie, sól wytrąca się w postaci łatwo rozpuszczalnych kryształów przez dodanie do roztworu wystarczającej ilości mniej polarnego związku i uzyskaną mieszaninę utrzymuje się w temperaturze od -20° — 40°C . Do rozpuszczenia PGE_2 i trój(hydroksymetylo)aminometanu i wytworzenia soli stosuje się minimalną ilość polarnego związku. W pewnych przypadkach ilość tego związku polarnego jest bardzo mała i wtedy korzystne jest dodanie małej ilości przewidzianego związku mniej polarnego już w chwili mieszania PGE_2 z trój(hydroksymetylo)-aminometanem. W celu wytrącenia soli wprowadza się dodatkową ilość niepolarnego związku.

Tak jak poprzednio, w celu przyspieszenia krystalizacji, reakcje prowadzi się po raz pierwszy w szklanym naczyniu i energicznie zarysowuje się bagietką wewnętrzne ścianki naczynia. Przy powtarzaniu tej reakcji szklane naczynie nie jest już potrzebne i krystalizację przyspiesza się przez zaszczipienie roztworu w chwili zmętnienia kilkoma kryształami pozostawionymi z pierwszej krystalizacji.

Ilość mniej polarnego związku potrzebnego do wywołania krystalizacji łatwo rozpuszczalnej soli zależy w pewnej mierze od zestawienia poszczególnych par związków — polarnego i mniej polarnego. Wyraźne zmętnienie roztworu w trakcie dodawania 5 mniej polarnego związku wskazuje, że wprowadzono już jego minimalną ilość. Zazwyczaj konieczne jest wprowadzenie dodatkowej ilości mniej polarnego związku a jego ogólną ilość można łatwo określić na podstawie ogólnych zasad krystalizacji. Zastosowanie nadmiaru mniej polarnego związku 10 prowadzi do wytworzenia raczej oleistej soli niż soli w postaci krystalicznej.

Zadowolające wyniki uzyskuje się jeżeli proces 15 prowadzi się w temperaturze 20 — 30°C . Często korzystne jest jednakże schłodzenie w drugim przejściu do temperatury poniżej 20°C , np. do 0°C a nawet do -20°C i pozostawienie ochłodzonej mieszaniny do powolnego ogrzania się do temperatury 20 — 30°C . Powtarzając takie chłodzenie co najmniej 20 raz a w pewnych przypadkach dwa i więcej razy można przyspieszyć krystalizację. Po zakończeniu krystalizacji sól oddziela się, przemywa i suszy się tak jak to poprzednio opisano.

Jeśli pożądana jest ponowna krystalizacja trój(hydroksymetylo)-aminometanu PGE_2 wówczas najkorzystniej jest rozpuścić sól w minimalnej ilości 25 jednej z wymienionych powyżej, polarnych cieczy, korzystnie w sulfotlenku dwumetylu i dodać wystarczającą ilość jednej z wymienionych powyżej, 30 mniej polarnych cieczy, korzystnie acetonitrylu, w celu wytrącenia łatwo rozpuszczalnej, krystalicznej soli utrzymując temperaturę od -20 — 40°C . Kryształy oddziela się, przemywa i suszy jak poprzednio. 35 W reakcjach prowadzących zgodnie ze sposobem według wynalazku, korzystne jest, choć nie ma zasadniczego znaczenia, ograniczenie do minimum kontaktu mieszaniny reakcyjnej z tlenem powietrza, które zastępuje się gazem obojętnym, np. azotem 40 lub argonem.

PGE_2 można regenerować z odpowiedniej soli trój(hydroksymetylo)-aminometanu przez rozpuszczenie soli w wodzie (10 ml na gram soli), doprowadzenie pH roztworu do wartości 6—7 oraz kilkakrotną ekstrakcję octanem etylu. Ekstrakty octanu 45 etylu łączy się, przemywa kolejno wodą i nasyconym, wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy się i po odparowaniu otrzymuje się PGE_2 .

Sposób według wynalazku objaśniają następujące 50 przykłady:

Przykład I. Roztwór 36,5 mg trój(hydroksymetylo)-aminometan w 0,4 ml sulfotlenku dwumetylu wprowadza się do roztworu 116 mg PGE_2 w 1 ml acetonitrylu w temperaturze 25°C . Do tej 55 mieszaniny, mieszając, dodaje się stopniowo 3 ml acetonitrylu i uzyskuje się nieznaczne zmętnienie. Następnie mieszając dodaje się 15 ml acetonitrylu i mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C i pozostawia się do powolnego ogrzania do temperatury 25°C . Kłaczki osad łatwo rozpuszczalnych kryształów odsąca się z mieszaniny pod ciśnieniem 60 azotu, przemywa się na sączku przy użyciu acetonitrylu i suszy się przepuszczając przez osad strumień azotu o temperaturze 25°C w ciągu 15 minut. Substancję suszy się do końca w ciągu 24 go- 65

dzin w temperaturze 30°C pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się 80 mg łatwo rozpuszczalnych kryształów trój(hydroksymetylo)aminometanu PGE₂ o $R_f=0,3$ (chromatografia cienkowarstwowa, EtOAc+3% HOAc).

Sposobem podanym w przykładzie I lecz z zastosowaniem po kolei dwumetyloformamidu, metanolu tetrametylomocznika zamiast sulfotlenku dwumetylu, otrzymuje się łatwo rozpuszczalne kryształy tej samej soli.

Sposobem podanym w przykładzie I lecz z zastosowaniem zamiast acetonitrylu kolejno ketonu metylopropylowego, eteru dwumetylowego, chloroformu, dwuchlorometanu nitrylu kwasu masłowego, otrzymuje się łatwo rozpuszczalne kryształy tej samej soli.

Przykład II. 48,4 mg trój(hydroksymetylo)aminometanu dodaje się do mieszanego roztworu 140,8 mg PGE₂ w 0,8 ml dwumetyloformamidu. Do uzyskanej mieszaniny, mieszanej w temperaturze 25°C, wprowadza się stopniowo 150 ml acetonitrylu i mieszaninę utrzymuje się w ciągu 24 godzin w temperaturze 25°C w atmosferze azotu. Uzyskane kryształy oddziela się, przemywa i suszy sposobem podanym w przykładzie I, otrzymując 50 mg łatwo rozpuszczalnych kryształów trój(hydroksymetylo)aminometanu PGE₂ o temperaturze topnienia 94,2—95°C.

Sposobem podanym w przykładzie II lecz z zastosowaniem sulfonu zamiast dwumetyloformamidu otrzymuje się łatwo rozpuszczalne kryształy tej samej soli.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyny zwłaszcza łatwo rozpuszczalnych kryształów soli trój(hydroksymetylo)aminometanu PGE₂, **znamienny tym**, że miesza się stężony roztwór zawierający równoważne ilości PGE₂ i trój(hydroksymetylo)aminometanu w mieszającym się z wodą, polarnym, związku organicznym normalnie ciekłym w temperaturze poniżej 40°C z wystarczającą ilością mniej polarnego, normalnie ciekłego związku organicznego, mieszającego się z wymienionym związkiem polarnym, w celu wytrącenia w temperaturze -20° do 40°C co najmniej części wymienionej soli, utrzymuje się uzyskaną mieszaninę w temperaturze -20 do 40°C aż do wytworzenia kryształów a następnie oddziela otrzymane kryształy.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek mniej polarny stosuje się acetonitryl.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek polarny stosuje się sulfotlenek dwumetylu, dwumetyloformamid, tetrametylomocznik, sulfen lub metanol.

