



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.07.69 (P. 135099)

Pierwszeństwo: 29.07.68 dla zastrz. 1 i 2
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.73

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1977

MKP C07c 61/36
C07c 61/20
C07c 69/74

Int. Cl.²
C07C 177/00

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyny o ogólnym wzorze 7 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 węgla lub farmakologicznie dopuszczalny kation, Y oznacza grupę metylową, etylową, izobutyłową, III-rzęd.-butylową, Z oznacza grupę etylenową lub etylenową podstawioną grupą metylową, etylową 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 PGA_1 odpowiada wzór 1. Budowa przestrzenna PGA_1 dyskutowana jest w Nature, 212, 38 (1966). We wzorze 1 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. PGA_1 są pochodnymi kwasu prostanowego o wzorze 2, w którym podana jest numeracja atomów. W nomenklaturze systematycznej kwas prostanowy nazywa się kwasem 7-[(2- β -oktylo/cyklopent-1)- α -ylo]-heptanowym.

Związki podobne do związków o wzorze 2 lecz zawierające łańcuch zakończony grupą karboksylową dołączony do pierścienia cyklopentanowego

2

w konfiguracji beta nazywają się kwasami 8-izoprostanowymi i odpowiada im wzór 3. W nomenklaturze systematycznej kwas izoprostanowy nazywa się kwasem 7-[(2- β -oktylo/cyklopent-1)- β -ylo]-heptanowym.

Prostaglandynie A i jej analogom odpowiada wzór 4, 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, fenyłową, fenyłową podstawioną 1—3 atomami chloru lub alkilową o 1—4 atomach węgla lub etylową podstawioną w pozycji β 3-chloro, 2- lub 3-bromo, lub 1, 2 lub 3-sodo-, 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, C_nH_{2n} oznacza grupę alkilenową o 1—8 atomach węgla podstawioną 0—2 atomami fluoru i w którym \sim oznacza przyłączenie grupy $C_nH_{2n}-COOR_1$ oraz farmaceutycznie dopuszczalnym solom tych związków, gdy R_1 jest wodorem.

Wzór 4 obejmuje również izomery, w których konfiguracja grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym jest konfiguracją R lub S, oraz zarówno formą racemiczną (dl) jak i poszczególne enancjomery optycznie czynne (d i l). Wzór 4 przedstawia PGA_1 , gdy R_1 , R_3 i R_4 są wodorami, R_2 jest pentylem, C_nH_{2n} jest grupą heksametylenową, grupa $C_nH_{2n}COOR_1$ dołączona jest do pierścienia w konfiguracji alfa, a konfiguracja grupy hydroksylowej

w łańcuchu bocznym jest konfiguracją S. Wszystkie związki opisane wzorem 4 mają łańcuch boczny $-\text{CH}=\text{CR}_1\text{CR}_2\text{R}_3\text{OH}$ przyłączony do pierścienia w konfiguracji beta i zawierają wiązanie $\text{C}=\text{C}$ trans, tak jak na to wskazują wzory.

We wzorze 4 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, oktyl i ich izomery. Przykładami cykloalkilów o 3—10 atomach węgla oraz cykloalkilów podstawionych alkilami są: cyklopropyl, 2-metylocyklopropyl, 2,2-dwumetylocyklopropyl, 2,3-dwustylcyklopropyl, 2-butylocyklopropyl, cyklobutyl, 2-metylocyklobutyl, 3-propylocyklobutyl, 2,3,4-trójetylocyklobutyl, cyklopentyl, 2,2-dwumetylocyklopentyl, 3-pentylocyklopentyl, 3-tertbutylocyklopentyl, cykloheksyl, 4-tertbutylo-cykloheksyl, 3-izopropylocykloheksyl, 2-2-dwumetylocykloheksyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl i cyklodecyl. Przykładami aralkilów o 7—12 atomach węgla są: benzyl, fenetyl, 1-fenylotyl, 2-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 3-fenylotyl, 2-(1-naftyloetyl) i 1-(2-naftylometyl). 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-trójchlorofenyl, 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, 1,4-dwufluoropentyl, 5,5-dwufluoropentyl i 5,5,5-trójfluoropentyl.

Przykładami alkilenów o 1—8 atomach węgla włącznie podstawionych 1 lub 2 atomami fluoru są związki o wzorach: $-\text{CH}_2\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CHF}-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHFCHF}-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ i $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2-$.

Według wynalazku, nowe analogi prostaglandyny o wzorze 7 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 węgla lub farmakologicznie dopuszczalny kation, Y oznacza grupę metylową, etylową, izobutyłową, III-rzęd.-butylową, Z oznacza grupę etylenową lub etylenową podstawioną grupę metylową, etylową lub jedną grupę alkilową o 3—4 atomach węgla z tym zastrzeżeniem, że Z nie może oznaczać grupy etylenowej gdy Y oznacza grupę metylenową lub etylenową, polega na tym, że odwadnia się za pomocą kwasu związek o wzorze 18 w którym R_{13} , Z, m Y i a mają wyżej podane znaczenie.

Jako środek odwadniający stosuje się wodny roz-

twór kwasu solnego a reakcję prowadzi się w temperaturze 25°C.

PGA_1 i ich estry oraz sole farmaceutyczne 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 PGA_1 są: działanie hipotensyjne, na przykład mierzone u narkotyzowanych szczurów (sól sodowa pentobarbitalu, pentolinium) kaniulami wszczepionymi do aorty i prawej komory serca; 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 antagonizmu mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych powodowanej podaniem epinefryny i inhibicji samorzutnego wydzielania gliceryny preparatów tłuszczu szczurów; inhibicja wydzielania soków żołądkowych w przypadkach PGA_1 obserwowana u psów po pobudzeniu wydzielania przez podanie pokarmu lub wstrzyknięcie histaminy, działanie na ośrodkowy 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 kollagen. 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.

PGA_1 są użyteczne jako środki zmniejszające i kontrolujące nadmierne wydzielenie soków żołądkowych u ssaków łącznie z ludźmi i niektórymi pożytecznymi zwierzętami, na przykład psami i świniami. Zmniejszanie i kontrola wydzielania soków żołądkowych zmniejsza prawdopodobieństwo tworzenia się wrzodów żołądka i przyspiesza gojenie się istniejących wrzodów. W tym celu związki te są wstrzykiwane lub wlewane dożylnie, podskórnice lub domięśniowo. Dawka do wlewań wynosi od około 0,1 g do około 50 mg na 1 kg wagi ciała na minutę. Całkowita dzienna dawka do zastrzyków lub wlewań wynosi od około 0,1 do około 20 mg na 1 kg wagi ciała. Dokładna dawka zależy od wieku, wagi i stanu pacjenta lub zwierzęcia, oraz od częstotliwości podawania i sposobu podawania.

PGA_1 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 drożności

przeszczepów naczyniowych w chirurgii i leczeniu stanów patologicznych takich jak miażdżyca, stwardnienie tętnic, wadliwe krzepnięcie krwi powodowane nadmiarem ciał tłuszczowatych we krwi i innych stanów patologicznych, których etiologia 5
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 w 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.

PGA₁ 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 lub konserwowanych względnie przygotowanych 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 lub w jednej porcji, względnie 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 mg 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.

PGA₁ 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 µg na 1 kg wagi ciała na minutę lub w postaci pojedynczych albo podzielonych dawek od około 25 do 500 µg na 1 kg wagi ciała dziennie.

Związki różne PGA, ale wyrażone wzorem 4 również powodują jeden lub więcej z wyżej opisanych efektów biologicznych, lecz naturalne prostaglandyny powodują kilka efektów biologicznych nawet po podaniu w małych dawkach. W przeciwieństwie do naturalnych prostaglandyn, inne związki odpowiadające wzorowi 4 są znacznie bardziej specyficzne w powodowaniu prostaglandynowych efektów biologicznych. Każdy ze związków o wzorze 4 różnych od PGA₁ 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 4 różnych od PGA₁ okazał się niespodziewanie bardziej korzystny dla tych celów ze względu na bardziej specyficzne i węższe spektrum aktywności od naturalnych prostaglandyn, które powoduje 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 4 są użyteczne dla wyżej wymienionych celów, niektóre z tych związków są poszczególnie cenne, ponieważ mają znacznie dłuższe działanie od podobnych związków nie wyłączając PGA₁ 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 4. 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 związkiem odpowiadają wzory 5, 6, 7, 8, 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; R₁₃ 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-dwufluorobutyl, 4,4-dwufluorobutyl lub 4,4,4-trójfluorobutyl; ~ oznacza dołączenie grup: hydroksylowej, —(CH₂)_n—COOR₁₃, lub —(CH₂)_m—COOR₁₃ do pierścienia 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 R₁₃ we wzorach 5—8 są czwartorzędowe jony amoniowe lub kationy metyli, 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 wchodzi również w zakres wynalazku.

Farmakologicznie dopuszczalnymi kationami amin odpowiadającymi R₁₃ we wzorach 5—8 są kationy amin pierwszorzędowych, drugorzędowych i trzeciorzędowych. Przykładami takich amin są: metyloamina, etyloamina, dwumetyloamina, trójmetyloamina, dwubutyloamina, trójizopropylloamina, N-metyloheksyloamina, decyloamina, dodecyloamina, alliloamina, krottyloamina, cyklopentyloamina, dwucyloheksyloamina, benzyloamina, dwubenzyloamina, alfa-febetyloamina, beta-fenetyloamina, etylenocwuamina, dwuetylenotrójamina i podobne aminy alifatyczne, cykloalifatyczne i aralifatyczne zawierające do 18 atomów węgla, jak również aminy heterocykliczne, na przykład piperidyna, morfolina, pirolidyna, piperazyna i ich pochodne niższalkilowe, na przykład 1-metylopiperidyna, 4-etylmorfolina, 1-izopropylpiperidyna, 2-metylopiperidyna-

na, 1,4-dwumetylopiperazyna, 2-metylopiperydyna, itp., jak również aminy zawierające grupy hydrofilowe na przykład jedno-, dwu- i trójetanoloaminy, etyloldwuetanoloamina, N-butyloetanoloamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etylo-1,3-propandiol, 2-amino-2-metylo-1-propanol, tris (hydroksy-metylo)-aminometan, N-fenyletanoloamina, N-(p-trzeciorzędowo, amylofenilo)-dwuetanoloamina, galaktamina, N-metyloglukamina, (N-metyloglukazamina, efedryna, fenyleoferyna, epinefryna, prokaina itp.

Przykładami farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych jonów amoniowych odpowiadających R_{13} we wzorach 5—8 są: jon czterometyloaminowy, czteroetyloaminowy, benzylotrójmetyloaminowy, fenylotrójetyloaminowy itp.

W przypadku Z, dwuwartościowa grupa etylenowa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ podstawiona jest przy którymkolwiek atomie węgla, czyli w położeniach alfa lub beta do grupy karboksylowej. Na przykład Z jest $-\text{CH}_2\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CH}_2-$, CH_2CF_2- , $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $\text{CHF}_2\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, i podobne kombinacje zawierające etyl, fluor i metyl, fluor i etyl, metyl i etyl.

Normatywnie Z jest etylenem podstawionym przy którymkolwiek atomie węgla, propylem, izopropylem, butylem, izobutylem, drugorzędowym butylem lub trzeciorzędowym butylem. Jakkolwiek wszystkie związki o wzorach 5—8 są korzystne ze względu na przedłużone działanie i możliwość stosowania doustnego, podjęzykowego, dopochwowo 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 $p=4$ i $a=1$, gdy Y oznacza dwufluorobutyl lub trójfluorobutyl, $a=2$ 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.

PGA_1 oraz inne związki o wzorze 4 łącznie ze specjalnymi związkami o wzorach 5—8 używane są do wyżej opisanych celów w postaci wolnego kwasu, to znaczy gdy R_1 lub R_{13} oznaczają wodór, w postaci estrów, lub w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli. Estrami mogą być jakiegokolwiek związki o wyżej zdefiniowanym znaczeniu R_1 we wzorze 4 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 4—8 użytecznymi dla wyżej opisanych celów są sole kationów wymienionych w definicji R_{13} . Jak już wspomniano, związki o wzorach 4—8 podawane są w różnych celach różnymi spo-

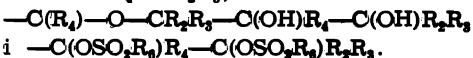
sobami, na przykład dożylnie domięśniowo, podskórnym, doustnie, dopochwowo, rektalnie, podjęzykowo, zewnętrznie i w postaci jałowych wszczepów o przedłużonym działaniu. Do zastrzyków lub wlewów dożylnych najlepsze są jałowe wodne roztwory izotoniczne. Z tego względu korzystnie jest, by R_1 w związkach o wzorze 4 i R_{13} we wzorach 5—8 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 nasyczone czynną substancją.

Związki o wzorze 4 otrzymuje się za pomocą nowych reakcji i metod opisanych i wyjaśnionych przykładami w dalszym ciągu tekstu.

Związki o wzorze 4 łącznie z PGA_1 i nowe związki o wzorach 5, 6, 7 i 8 otrzymuje się przez odwodnienie odpowiednich związków hydroksylowych. W przypadku przekształcenia PGE_1 w PGA_1 proces ten jest znany — patrz na przykład Biochem. Biophys. Res. Commun. 21, 413 (1965) oraz Pike et al. Proc. Nobel Symposium II, Stockholm (1966); Interscience Publishers, New York, str. 162—163 (1967), lub też poddaje się odwodnieniu za pomocą wodnego roztworu kwasu octowego, na przykład w celu otrzymania odpowiednich związków o wzorze 4 łącznie z nowymi związkami o wzorach 5—8.

Zgodnie z jednym z aspektów wynalazku związki szeregu E_1 , to jest związki o wzorze 13, w których R_1 nie jest wodorem (w dalszej części tekstu R_7 , raczej niż R_1) i związki szeregu A_1 , to jest związki o wzorze 4, w których R_1 nie jest wodorem (w dalszej części tekstu R_7 , raczej niż R_1) wytwarzają się według schematu 1 podanego na rysunku.

Na schemacie 1 wszystkie symbole R_2 , R_3 , R_4 , C_nH_{2n} i mają wyżej podane znaczenia. R_7 ma takie same znaczenia jak R_1 , z tym że nie może być wodorem. R_8 jest alkilem o 1—5 atomach węgla włącznie. Reagenty o wzorach 9, 10, 11 i 12 wszystkie mają konfigurację egzo w odniesieniu do $\text{CR}_4=\text{CR}_2\text{R}_3$,



Schemat 1 przedstawia również przekształcenie produktów końcowych o wzorze 13 w produkty końcowe 4. Jak już wyżej wspomniano, przekształcenie to w przypadku PGE_1 i PGA_1 jest znane. Materiały wyjściowe, to jest olefina o wzorze 9 i epoksyd o wzorze 10 są znane (patrz opis patentowy belgijski No 702,477). W patencie tym schemat reakcji prowadzących do olefiny o wzorze 9 jest następująca: grupę hydroksylową w 3-cyklopentenu ochrania się za pomocą na przykład grupy czterohydropiranolowej. Następnie dodaje się ester

kwasy dwuazooctowe do podwójnego wiązania w celu otrzymania mieszaniny endo — egzo bicyklo (3.1.0) heksanu podstawionego w położeniu 3 ochraniającą grupą hydroksylową, a w położeniu 6 estryfikowaną grupą karboksylową. Mieszaninę endo — egzo traktuje się zasadę w celu spowodowania izomeryzacji izomeru endo do izomeru egzo. Następnie zestryfikowaną grupę karboksylową w położeniu 6 przekształca się w grupę aldehydową lub ketonową, —CHO lub grupę —C(R₄)=O, w której R₄ ma wyżej podane znaczenie. Następnie grupę aldehydową lub ketonową przekształca się za pomocą reakcji Wittiga w grupę o wzorze —CR₄=CR₂R₃, która na konfigurację egzo w stosunku do systemu dwupierścieniowego i odpowiada wzorowi 9 powyżej. Następnie usuwa się grupę ochraniającą w celu odsłonięcia grupy hydroksylowej, którą utlenia się, na przykład odczynnikiem Jonesa, do związku o wzorze 14, w którym R₂, R₃ i R₄ mają wyżej zdefiniowane znaczenia w konfiguracji egzo w stosunku do grupy —CR₄=CR₂R₃. W końcu związek o wzorze 14 alkiluje się omega-halogenoestrem o wzorze BrC_nH_{2n}COOR₇ lub IC_nH_{2n}COOR₇ w celu otrzymania olefiny o wzorze 9, w którym C_nH_{2n} ma wyżej zdefiniowane znaczenie, a grupa —C_nH_{2n}COOR₇ dołączona jest do pierścienia cyklopentanowego w konfiguracji alfa lub beta.

Istnieją 4 izomery olefiny o wzorze 9 nie licząc izomerów optycznych, które powodują podwojenie tej liczby. Istnieją formy cis i trans grupy —CR₄=CR₂R₃ i każda z nich może być alfa lub beta w stosunku do —C_nH_{2n}COOR₇. 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 14 i rozdzielone izomery cis i trans poddaje się alkilowaniu do mieszaniny form alfa i beta olefiny o wzorze 9, z której izoluje się formy alfa i beta. Alternatywnie mieszaninę związków cis i trans o wzorze 14 poddaje się alkilowaniu do mieszaniny czterech izomerów olefiny o wzorze 9 alfa-cis, beta-cis i beta-trans, poczem izoluje się poszczególne składniki mieszaniny, lub dalej przetwarza się mieszaninę. Gdy pożądane jest przekształcenie olefiny o wzorze 9 w estry PGE₁ lub estry PGA₁ zgodnie ze schematem 1 sposobem według wynalazku, w definicji o wzorze 9 R₂ i R₄ oznaczają wodór, R₃ oznacza pentyl, C_nH_{2n} oznacza heksametylen, a grupa —C_nH_{2n}COOR₇ przyłączona jest w konfiguracji alfa. Estry 8-izo-PGE₁ lub 8-izo-PGA₁ otrzymuje się z tych samych olefin z tym, że grupa —C_nH_{2n}COOR₇ przyłączona jest w konfiguracji beta. W celu otrzymania tych grup estrów olefinowych używa się Br-(CH₂)₆COOR₇ lub I-(CH₂)₆COOR₇ do alkilowania związku o wzorze 11 do związku o wzorze 9, a bromku heksylu do otrzymania niezbędnego odczynnika Wittiga, na przykład bromku heksylotrójfenylofosfoniowego. Te związki pośrednie są znane lub są otrzymywane znanymi metodami. Inne odczynniki Wittiga niezbędne do otrzymywania grupy —CR₄=CR₂R₃, w której R₂, R₃ i R₄ mają wyżej zdefiniowane znaczenia, otrzymuje się ze zwią-

zków znanych, lub ze związków otrzymywanych znanymi metodami. Różne inne omega-halogenoestry, niezbędne do otrzymywania grupy —C_nH_{2n}COOR₇, w której C_nH_{2n} ma wyżej zdefiniowane znaczenie, są związkami znanymi, lub mogą być otrzymane znanymi metodami.

W celu zilustrowania dostępności tych związków pośrednich rozważmy związki o wzorach 5—8. Olefiny o wzorze 9 niezbędne jako reagenty do otrzymywania związków o tych wzorach można otrzymywać za pomocą następujących halogenków, używanych do otrzymywania potrzebnych odczynników Wittiga o wzorach CH₃-(CH₂)_p-CH₂X i Y-(CH₂)_aV-CH₂X, w których X i Y, a i p mają wyżej zdefiniowane znaczenia. Halogenki CH₃-(CH₂)_p-CH₂-X otrzymuje się za pomocą reakcji odpowiadających im pierwszorzędowych alkoholi, które są związkami znanymi, z PBr₃ lub PCl₃. Podobnie otrzymuje się związki o wzorze Y-(CH₂)_a-CH₂-X, w którym Y jest (CH₃)₂CH-CH₂ lub (CH₃)₃CH- z odpowiednich alkoholi. Niższe alkohole, ma przykład (CH₃)₂CHCH₂CH₂OH i (CH₃)₃CCH₂CH₂OH 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 wodorodkiem litowo-glinowym, wydłużając w ten sposób łańcuch (CH₂)_p za każdym razem z jeden atom węgla, aż do otrzymania wszystkich wymaganych bromków. Związki Y-(CH₂)_aCH₂X, w których Y jest 3,3-dwufluorobutylem otrzymuje się z kwasów ketokarboksylowych o wzorze CH₃-CO-(CH₂)_dCOOH, 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 CH₃CF₂-(CH₂)_dCOOCH₃, które redukuje się wodorodkiem litowo-glinowym do CH₃-CF₂-(CH₂)_d-CH₂OH, a następnie przekształca w CH₃-CF₂-(CH₂)_d-CH₂X za pomocą PBr₃ lub PCl₃. Związki Y-(CH₂)_a-CH₂X, w których Y jest 4,4-dwufluorobutylem, otrzymuje się ze znanych kwasów karboksylowych o wzorze HOOC-(CH₂)_f-COOH, w którym f=3, 4, 5, 6 lub 7. Te kwasy karboksylowe estryfikuje się do CH₃OOC-(CH₂)_f-COOCH₃, a następnie w połowie zmydla się, na przykład wodorotlenkiem baru, w celu otrzymania HOOC-(CH₂)_f-CCOCH₃. 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 CHF₂-(CH₂)_f-COOCH₃, który po kolejnym traktowaniu wodorodkiem litowo-glinowym i PBr₃ lub PCl₃ daje wymagany CHF₂-(CH₂)_fCH₂X. Związki o wzorze Y-(CH₂)_a-CH₂-X, w którym Y jest 4,4,4-trójfluorobutylem otrzymuje się z aldehydów CH₃OOC-(CH₂)_f-CHO, otrzymanych według wyżej opisanej metody. Redukcja aldehydu wodorodkiem sodowym daje alkohol CH₃OOC-(CH₂)_f-CH₂-OH, który z PBr₃ lub PCl₃ daje CH₃OOC-(CH₂)_f-CH₂-X. Hydroliza tego estru daje kwas karboksylowy, który

z czterofluorkiem siarki daje żądany związek $\text{CF}_3-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-\text{X}$. Na temat tych reakcji SF_4 patrz opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3,211,723 i J. Org. Chem. 27,3164 (1962).

W celu otrzymania olefin o wzorze 9, wymaganych do otrzymywania specjalnych związków o wzorach 5—8 niezbędne są omega bromki i jodki o wzorach $\text{Q}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{COOR}_{14}$ i $\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_{14}$, 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 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_{14}$ 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 borowodoru sodowego i w końcu w bromek za pomocą PBr_3 . Jodek otrzymuje się traktując bromek jodkiem sodowym w acetonie. Związki o wzorze $\text{Q}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{COOR}_{14}$, w którym Z ma wyżej podane znaczenie otrzymuje się z pochodnych kwasu bursztynowego $\text{HOOC}-\text{Z}-\text{COOH}$. Pochodne te są związkami znanymi. Przekształca się je w bezwodniki i poddaje reakcji z alkanolem R_{14}OH , który powoduje otwarcie pierścienia i tworzenie się obydwu izomerów $\text{HOOC}-\text{Z}-\text{COOR}_{14}$ i $\text{R}_{14}\text{COC}-\text{Z}-\text{COOH}$. Wolną grupę karboksylową przekształca się w chlorek kwasowy za pomocą chlorku tionylu, a następnie aldehyd za pomocą reakcji Rosenmunda, poczem w alkohol za pomocą borowodoru sodowego i w końcu w bromek za pomocą PBr_3 , który daje związki o wzorze $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{Z}-\text{COOR}_{14}$ lub $\text{R}_{14}\text{OOC}-\text{Z}-\text{CH}_2-\text{Br}$. W ten sposób umieszcza się niezbędnego podstawniki przy Z w odpowiednim położeniu w stosunku do grupy $-\text{COOR}_{14}$. Następnie ilość grup CH_2 powiększa się według potrzeby przez zastąpienie bromu grupą CN przy pomocy cyjanu sodu, hydrolyzują 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. Za pomocą podobnych metod, które są znane, otrzymać można wszystkie halogenoestry i reagenty Wittiga niezbędne dla otrzymywania olefin o wzorze 9.

Schemat 1 pokazuje również przekształcenie olefiny o wzorze 9 w epoksyd o wzorze 10. Przekształcenie to opisane jest w wyżej wspomnianym belgijskim opisie patentowym nr 702, 477 i dokonuje się za pomocą reakcji olefiny o wzorze 9 z nadtlenkiem 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 9 w glikol o wzorze 11 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 9 daje dwa izomeryczne alfa erytro glikole o wzorze 11 przy użyciu środka hydroksylującego w konfiguracji cis, na przykład czterotlenku osmu, a forma alfa trans olefiny o wzorze 9 daje z tymi

samymi środkami hydroksylującymi dwa izomeryczne alfa treo glikole o wzorze 11. Podobnie forma beta cis olefiny 9 daje dwa izomeryczne beta erytro glikole o wzorze 11 z tymi samymi środkami hydroksylującymi, a forma beta trans olefiny o wzorze 9 daje dwa izomeryczne beta treo glikole o wzorze 11. 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 10 w glikol o wzorze 11 (patrz schemat 1) prowadzi się za pomocą reakcji epoksydu z kwasem $^{\circ}\text{pK}$ mniejszym od 4. Przykładami takich kwasów są: kwas mrówkowy, chlorooctowy, trójchlorooctowy, fluorooctowy, trójfluorooctowy, 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 hydralizuje się do glikolu 11 najkorzystniej za pomocą słabej zasady, na przykład kwaśnego węgla sodowego.

Zgodnie ze schematem 1, glikol o wzorze 11 przekształca się w odpowiedni ester kwasu bis-alkanosulfonowego o wzorze 12 za pomocą reakcji związku o wzorze 11 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 zmniejszać reagenty z zasadą i pozostawić mieszaninę w temperaturze 25°C na kilka godzin. Ester kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12 wyodrębnia się znanymi metodami.

Zgodnie ze schematem 1 ester kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12 przekształca się w produkt końcowy o wzorze 13 za pomocą reakcji związku o wzorze 12 z wodą w temperaturze od około 0° 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 wyodrębnia się za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym. Jako produkt uboczny otrzymuje się zwykle ester kwasu jednosulfonowego, podobny do estru kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12, z tym że grupę OSO_2R_1 przy węglu sąsiadującym z pierścieniem cyklopropanowym zastępuje grupa OH. Ten ester kwasu jednosulfonowego estryfikuje się do estru kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12 metodą opisaną dla przekształcania glikolu o wzorze 11 w bis-ester o wzorze 12, a produkt estryfikacji zawraca się

do następnego cyklu reakcji w celu otrzymania dodatkowej ilości produktu końcowego o wzorze 13.

W przekształcaniu bis-estru o wzorze 12 w końcowy produkt o wzorze 13 korzystnie jest używać estru bis-metylowego, to jest związku o wzorze 12, w którym R_6 jest metylem. Konfiguracja grupy $C_nH_{2n}-COOR_7$ w bis estrze o wzorze 12 nie zmienia się w czasie przekształcania związku o wzorze 12 w związek o wzorze 13. Dlatego gdy w związku o wzorze 12 R_2 jest pentylem, R_3 i R_4 są wodorami, a C_nH_{2n} jest heksametylenem otrzymuje się estry PGE₁, gdy grupa $-(CH_2)_6COOR_7$ w związku wyjściowym znajduje się w konfiguracji alfa i otrzymuje się estry 8-izo-PGE₁, gdy grupa $-(CH_2)_6COOR_7$ w związku wyjściowym znajduje się w konfiguracji beta.

Oba izomery erytro i oba izomery treo alfa estrów o wzorze 12 dają ten sam produkt alfa o wzorze 13 z podobnymi wydajnościami. To samo odnosi się również do izomerów beta. Dlatego zgodnie ze schematem 1 materiał wyjściowy o wzorze 9 nie musi być rozdzielany na izomery cis i trans i nie ma potrzeby rozdzielania izomerów erytro i treo otrzymanych przez hydroksylowanie związku o wzorze 9 do glikolu o wzorze 11. Innymi słowami wszystkie mieszaniny izomerów erytro i treo o wzorze 12 są jednakowo użyteczne i tak samo użyteczne jak indywidualne izomery w otrzymywaniu końcowego produktu o wzorze 13.

Zgodnie ze schematem 1 estr kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12 przekształca się w produkt końcowy o wzorze 4 przez ogrzewanie związku o wzorze 12 w temperaturze 40—100°C z mieszaniną wody, zasady, której roztwór wodny ma pH o wartości 8—12, taką ilością obojętnego rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą, że powstaje homogenna mieszanina reakcyjna. Czas reakcji wynosi zwykle 1—10 godzin. Korzystnie jest używać jako zasady, rozpuszczalne w wodzie sole kwasu węglowego, szczególnie kwaśne węglany metali alkalicznych, takie jak kwaśny węglan sodowy. Odpowiednim rozpuszczalnikiem jest aceton. Produkty wydzielają się według wyżej opisanej metody dla przekształcania bis-estru o wzorze 12 w związek o wzorze 13. W czasie otrzymywania produktu o wzorze 9 tworzy się wyżej wspomniany produkt uboczny, ester kwasu jedno-sulfonowego.

Podobnie jak w przypadku otrzymywania związku o wzorze 13, ester bis-metylowy o wzorze 12 jest najkorzystniejszy do otrzymywania związku o wzorze 4. Również jak w przypadku otrzymywania związku o wzorze 13, w czasie otrzymywania związku o wzorze 4, alfa o wzorze 12 daje alfa o wzorze 9, beta o wzorze 12 daje beta o wzorze 4, wszystkie izomery erytro i treo o wzorze 12 są jednakowo użyteczne w otrzymywaniu związku o wzorze 4 i zarówno w przypadku o wzorze 4, jak i beta o wzorze 4 otrzymuje się mieszaniny izomerów R i S, które rozdziela się za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym.

Zgodnie ze schematem 1 reagenty o wzorach 9, 10, 11, 12 mają konfigurację egzo. Niespodziewanie stwierdzono, że wyższe wydajności produktu końcowego o wzorze 13 otrzymuje się gdy estry kwasu bis-sulfonowego mają konfigurację endo a nie egzo

w stosunku do $-C(OSO_2R_6)R_4-\bar{C}(OSO_2R_6)R_2R_3$. 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, na przykład grupą czterohydropiranyloksy, 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 następnym przekształceń opisanych w wyżej wspomnianym patencie belgijskim prowadzącym do olefiny o wzorze 9 i epoksydu o wzorze 10 i do glikolu o wzorze 11 i estru kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12 według wyżej opisanej metody.

Niezbędny czysty związek pośredni o wzorze 15 otrzymuje się za pomocą reakcji estru metylowego kwasu endobicyklo-(3.1.0)heks-0-eno-6-karboksylowego z dwuboranem w mieszaninie czterohydrofuranu i eteru dwuetylowego. Jest to reakcja znana, która daje ester metylowy kwasu endo-bicyklo(3.1.0)heksan-3-olo-6-karboksylowego, który poddaje się reakcji z dwuhydropiraniem w obecności katalitycznych ilości POCl₃ w celu otrzymaniażądanego związku o wzorze 15. Związek ten traktuje się według wyżej opisanej metody w celu otrzymania izomeru endo wszystkich związków i izomerów o ogólnym wzorze 12 (schemat 1). Metoda przekształcania endo-izomerów estru kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12 w produkt końcowy o wzorze 13 i wyniki tego przekształcenia, to jest izomeria reagentów o wzorze 11 i produktu o wzorze 13 są takie same jak opisane powyżej dla przypadku przekształcania egzo 11 w związek o wzorze 13 z tym, że wydajność produktu o wzorze 7 jest niespodziewanie znacznie wyższa przy użyciu formy endo niż przy użyciu formy egzo związku o wzorze 12.

Produkty końcowe o wzorach 13 i 4 otrzymane według wyżej opisanej metody są estrami R_7 , w których R_7 ma wyżej zdefiniowane znaczenie. Dla niektórych z wyżej opisanych celów korzystnie jest otrzymać związki o wzorze 13 i 4 w postaci wolnych kwasów lub ich soli, które otrzymuje się z wolnych kwasów. Estry o wzorze 13 i 4 są trudne do zhydrolizowania bez wprowadzania niepożądanych zmian w żądanych kwasach. Istnieją 3 inne użyteczne metody otrzymywania wolnych kwasów o wzorach 13 i 4. Jedną z tych metod może być używana do otrzymywania wolnych kwasów z odpowiednich estrów alkilowych, w których alkil zawiera 1—8 atomów węgla włącznie. Metoda ta polega na poddaniu estru alkilowego o wzorze 13 lub 4 działaniu acylazy z mikroorganizmu Subphylum 2 z grupy Phylum III, a następnie wyizolowaniu kwasu. Szczególnie krzystne dla tych celów są gatunki z rzędów Mucolares, Hypocreales, Moniliales i Actinomycetales, oraz gatunki z rodzin Mucoraceae, Cunninghamellaceae, Nectreaceae, Moniliaceae, Dematiaceae, Tuberculariaceae, Actinomy-

cetaceae i Streptomycetaceae jak również gatunki z rodzajów Absidia, Circinella, Gongronella, Rhizopus, Conninghamella, Calonectria, Aspergillus, Penicillium, Sporotrichum, Cladosporium, Fusarium, Nocardia i Streptomyces. Przykłady tych mikroorganizmów wymienione są w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3.2902'8.

Enzymatyczną hydrolizę estru prowadzi się przez wytrząsanie wodnej zawiesiny estru alkilowego o wzorze 13 lub 4 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 ucieranie z paciorkami szklanymi lub za pomocą fal dźwiękowych albo ultradźwiękowych. Źródłem enzymów może być cała mieszanina poddezintegracyjna, 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 alkilowa 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 przekształcaniu estrów o wzorach 7 lub 9 w wolny kwas.

Przykładem estru alkilowego użytecznego do tych celów jest oleinian metylu. 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 wzorach 13 i 4 lecz również do przekształcania innych znanych estrów alkilowych prostaglandyny i ich analogów.

Na temat innych znanych estrów alkilowych prostaglandyn hydrolizowanych w obecności tego enzymu patrz Bengstrom et. al. w wyżej cytowanej publikacji. Jakkolwiek, jak wyżej wspomniano, estry o wzorach 13 i 4 nie są łatwo hydrolizowane 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 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, dają wolne kwasy przez traktowanie cynkiem i kwasem alkanowym o 2—6 atomach węgla, korzystnie kwasem octowym. W tej reakcji najkorzystniej jest używać cynku w postaci pyłu. Grupę halogenoetylową można również zastąpić wodorem przez mieszanie w ciągu kilku godzin halogenoestru o wzorze 13 lub 4 z pyłem cynkowym. Wolny kwas wyizolowuje się z mieszaniny reakcyjnej znanymi metodami.

Zgodnie ze schematem 1 halogenoetyloestry

o wzorach 13 i 4 otrzymuje się z estrów kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12, w których R_7 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 12, z których otrzymuje się związki o wzorach 13 i 4.

Estry kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12, w których R_7 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 11 metodami wyżej opisanymi dla przekształceń związków o wzorze 11 w związek o wzorze 12.

Glikole o wzorze 11, w których R_7 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 9 lub epoksydów o wzorze 10 metodami wyżej opisanymi dla przekształceń związków o wzorze 9 w związki o wzorze 11 i związków o wzorze 10 w związki o wzorze 11. Alternatywnie te estry halogenoetylowe otrzymuje się przez estryfikację wolnych kwasów glikolowych o wzorze 11 (R_7 jest wodorem) odpowiednimi halogenoetanolami, na przykład β, β, β -trójchloroetanolem gdy pożądane jest otrzymanie grupy halogenoetylowej o wzorze $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$. Estryfikację tę prowadzi się poddając wolny kwas glikolowy o wzorze 11 działaniu halogenoetanolu w obecności karbodwuimido, na przykład dwucykloheksylokarbodwuimido 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 11 niezbędny dla tej estryfikacji otrzymuje się przez hydroksylowanie wolnego kwasu olefinowego o wzorze 9 według wyżej opisanej metody przekształcania związku o wzorze 9 w związek o wzorze 11.

Olefiny o wzorze 9, w których R_7 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 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$ za pomocą wyżej opisanej metody estryfikacji kwasu glikolowego o wzorze 11 ($R_7 = \text{H}$).

Niezbędny wolny kwas olefinowy o wzorze 9 ($R_7 = \text{H}$) 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 karbonyl w pierścieniu estru olefinowego o wzorze 9 do hydroksylu borowodorkiem sodowym przed zmydleniem, które wtedy zachodzi łatwo i bez izomeryzacji. Otrzymany w ten sposób hydroksylolefin zawierający wolną grupę karboksylową utlenia się do ketoolefinu o wzorze 9 ($R_7 = \text{H}$). Do utlenienia należy używać odczynnika, który nie

zmienia grupy $—CR_4=CR_2R_3$ w związkach o wzorze 9. Odpowiednim środkiem utleniającym jest odczynnik Ionesy [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 wzorach 13 i 4 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 13 zaczyna się od ketalu o wzorze 16, 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 $C_nH_{2n}-COOR_5$ do pierścienia w konfiguracji alfa lub beta i w konfiguracji egzo lub endo w stosunku do grupy $—CR_4=CR_2R_3$. Ketale te w których obydwa R_{12} są alkilami otrzymuje się za pomocą reakcji keto-olefiny o wzorze 9 (R_7 staje się R_5 według wyżej podanej definicji) o konfiguracji egzo lub endo w stosunku do grupy $—CR_4=CR_2R_3$ 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 keto-olefinę o wzorze 9 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: $—CH_2CH_2—$, $—CH_2CH(CH_3)—$, $—CH(CH_3)CH(CH_3)—$, $—C(CH_3)_2—CH_2—$, $—C(CH_3)_2—C(CH_3)_2—$, $—CH_2—CH(CH_2CH_3)—$. Przykładami 1,3-alkilenów o 3—6 atomach węgla są: $—CH_2CH_2—CH_2—$, $CH_3—CH(CH_3)—CH_2—$, $CH(CH_3)—CH_2—CH_2—$, $—CH(CH_3)—CH(CH_3)—CH_2—$ i $CH_2—O(CH_2)_2—CH_2—$. 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 16 przekształca się via odpowiednie ketale w epoksyd o wzorze 10, glikol o wzorze 11, ester kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12, w ketal odpowiadający wzorowi 13, o wzorze 17, 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 9 w związek o wzorze 10, związku o wzorze 9 w związek o wzorze 11, związek o wzorze 10 w związek o wzorze 11, związek o wzorze 11 w związek o wzorze 12 i związek o wzorze 12 do związku o wzorze 13, z tym, że wszystkie wolne kwasy ketalowo-glikolowe o wzorze 11 estryfikuje się przed przekształceniem w ketale estrów kwasu bis-sulfonowego o wzorze 12 oraz z tym, że kilka ketali o wzorach 9, 10, 11

i 12 ma konfigurację egzo lub endo, a nie tylko egzo, jak na to wskazuje schemat 1.

Ketal we wzorze 17 hydrolizuje się znanymi metodami do wolnego kwasu ($R_7=H$), a następnie hydrolizuje się kwasem, na przykład kwasem szcziawinowym, do produktu końcowego o wzorze 13 (schemat 1), w którym R_7 oznacza H. Te reakcje ketali są użyteczne w otrzymywaniu związków o wzorze 13, w którym $R_1=H$, gdy grupa $—C_nH_{2n}-COOR_5$ doczepiona jest w konfiguracji alfa lub beta. Gdy R_2 i R_4 oznaczają H, C_nH_{2n} jest heksametylenem, a grupa $—(CH_2)_6-COOR_5$ jest przyłączona w konfiguracji beta otrzymuje się 8-izo-PGE₁ (zarówno R jak i S). Gdy natomiast w tym samym związku grupa $—(CH_2)_6-COOR_5$ 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 9 (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 13 typu PGE₁ (alfa) i 8-izo-PGE₁ (beta). Jeżeli jeden z tych typów związków jest korzystniejszy, można spowodować preferencyjne tworzenie się tego typu za pomocą następujących dwóch metod:

W jednej z tych metod poddaje się izomeryzacji produkt końcowy o wzorze 13, w którym R_7 ma wyżej zdefiniowane znaczenie lub jest wodorem. Izomer o wzorze 13 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 znanymi metodami, takimi jak chromatografia, krystalizacja, lub kombinacje tych metod. Następnie mniej pożądanym izomerem 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 pożądanym izomer.

W drugiej metodzie preferencyjnego tworzenia jednego z izomerów o wzorze 13 stosuje się olefinę o wzorze 9 (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 izomeryzacji. W tej reakcji korzystnymi zasadami są amidy metali alkalicznych, alkoholany metali alkalicznych, wodorki metali alkalicznych i trójarylo-

metylo pochodne 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 9 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 9 (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 izomeryzacji w celu otrzymania dodatkowej ilości bardziej korzystnego izomeru. Przez powtarzanie tego procesu prawie cała ilość mniej korzystnego izomeru olefiny o wzorze 9 zostaje przekształcona w bardziej korzystny izomer.

Produkty końcowe o wzorze 4 otrzymywane sposobem według wynalazku wraz z nowymi związkami o wzorach 5—8 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 4, 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 4 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 4 ze stechiometryczną ilością odpowiedniego czwartorzędowego

wodorotlenku amoniowego w roztworze wodnym, a następnie odparowanie wody.

Zgodnie ze schematem 1 reagenty o wzorze 9, 10, 11 i 12 jak również odpowiadające im ketale i endo izomery tych związków oraz produkty końcowe o wzorze 4 łącznie z PGA_1 i ich izomerami i łącznie z nowymi związkami o wzorach 5—8 mają przynajmniej jeden środek asymetrii i każdy z tych związków istnieje w postaciach optycznie czynnych form d i l.

Optycznie czynne produkty o wzorze 4 łącznie z PGA_1 i nowymi związkami o wzorach 5—8 otrzymuje się przez rozdział produktów końcowych lub przez rozdział jednego z produktów pośrednich o wzorach 4, 10, 11, 12 lub 13. Gdy produktem końcowym o wzorze 4 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 4 otrzymuje się ogólnie znanymi metodami polegającymi na traktowaniu diastereoizomerów kwasami. Alternatywnie rozdziela się wolne kwasy olefinowe o wzorze 9 lub glikolowe o wzorze 11 na składniki optycznie czynne d i l, które estryfikuje się i przekształca dalej w odpowiednie optycznie czynne formy produktów końcowych o wzorze 4 według wyżej opisanej metody. Alternatywnie olefinę o wzorze 9 lub glikol o wzorze 11 w formie egzo lub endo przekształca się w ketal optycznie czynnego, 1,2-glikolu, na przykład D(—)2,3-butandiolu za pomocą reakcji tego glikolu ze związkiem o wzorze 9 lub 4 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 szczawiovym, do wyjściowego keto-związku o wzorze 9 lub 11, który jest optycznie czynny. Alternatywnie mieszaninę diastereomerycznych ketali przekształca się w ketale o wzorze 13 za pomocą wyżej opisanej metody, diastereoizomery rozdziela się, a optycznie czynne ketale o wzorze 13 hydrolizuje się kwasem, na przykład szczawiovym, w celu otrzymania optycznie czynnych związków o wzorze 13. Reakcję, 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). Niżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku przy czym przykłady I—XVII dotyczą sposobu wytworzenia substratów a przykład XVIII sposobu według wynalazku.

Przykład I. 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan-3-ol i 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan, 2-ol. Roztwór 96,46 g 6-karbetoksybicyklo [3.1.0]-heksanu w 500 ml suchego eteru miesza się pod azotem i dodaje się około połowy 266 ml roztworu molarnego wodoru boru w eterze, kroplami, w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 0° i dodaje resztę roztworu wodoru boru. Dodanie wodoru boru trwa około

45 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 45 minut i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 500 ml eteru i chłodzi się do temperatury 0° w łaźni lodowo-metanolowej. Następnie dodaje się 150 ml 3N NaOH w ciągu 10—15 minut w temperaturze poniżej 5°, poczem dodaje się 80 ml 30% nadtlenu wodoru w ciągu 15 minut w temperaturze poniżej 10°. Mieszaninę miesza się przez następne 35 minut w temperaturze pokojowej i rozdziela się warstwy. Warstwę wodną ekstrahuje się dwukrotnie eterem i trzykrotnie octanem etylu. Roztwory organiczne łączy się, przemywa się nasyconym roztworem NaCl, suszy się siarczanem magnezowym, sący się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 89 g pozostałości zawierającej mieszaninę 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan-3-ol i 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan-2-ol, w której większą część materiału stanowi 3-ol.

Przykład II. Eter czterohdropiranylowy 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olu i eter czterohdropiranylowy 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olu. Mieszaninę 88,0 g 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olu, 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olu i 88 ml dwuhdropiranu chłodzi się do temperatury 0° i dodaje się 40 kropli chlorku fosforylu. Mieszaninę miesza się przez 2 godziny w temperaturze 0° i przez 18 godzin w temperaturze pokojowej, poczem rozcieńcza się chlorkiem metylenu i przemywa zimnym nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węgla sodowego. Rozdziela się warstwy i warstwę wodną przemywa trzykrotnie chlorkiem metylenu. Roztwory organiczne łączy się i przemywa wodą. Przemywki wodne ekstrahuje się ponownie. Roztwory organiczne ciśnieniem. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 18 g przedgonu o temperaturze wrzenia 40° przy 1,3—0,4 mg Hg, a następnie 75,3 g mieszaniny eteru czterohdropiranylowego 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olu i eteru czterohdropiranylowego 6-karbetoksybicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olu o temperaturze wrzenia 98—131° przy 0,3—1,0 mm Hg.

Przykład III. Ester metylowy kwasu endo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olo-6-karboksyowego. Mieszaninę estru metylowego kwasu endo-bicyklo-[3.1.0]-heks-2-eno-6-karboksyowego (103 g) i bezwodnego eteru etylowego (650 ml) miesza się pod azotem i chłodzi się do temperatury —5°, poczem dodaje się kroplami molarny roztwór (284 ml) dwuboranu w czterohdropiranie w ciągu 30 minut w temperaturze poniżej 0°. Mieszaninie pozwala się (przy mieszanii) osiągnąć temperaturę 25° w ciągu 3 godzin. Następnie odparowuje się ją pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 650 ml bezwodnego eteru etylowego. Roztwór chłodzi się do 0° i dodaje 3 N NaOH (172 ml) kroplami pod azotem przy energicznym mieszanii w ciągu 15 minut utrzymując temperaturę w granicach 0—5°. Następnie dodaje się kroplami przy mieszanii w ciągu 30 minut w temperaturze 0—5° 30% roztwór wodny nadtlenu wodoru (94 ml). Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny ogrzewając do temperatury 25°. Następnie dodaje się 500 ml nasyconego

roztworu wodnego chlorku sodowego i oddziela warstwę eterową. Warstwę wodną przemywa się 4 × 200 ml octanu etylu i przemywki dodaje do roztworu eterowego, który przemywa się nasyconym roztworem NaCl, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 115 g pozostałości, która po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem daje 69 g mieszaniny estrów metylowych kwasu endo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olo-6-karboksyowego i endo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olo-6-karboksyowego o temperaturze wrzenia 86—95° przy 0,5 mm Hg.

Przykład IV. Eter czterohdropiranylowy estru metylowego kwasu endo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olo-6-karboksyowego. Mieszaninę 2-olu i 3-olu (66 g) otrzymaną według przykładu III w 66 ml dwuhdropiranu miesza się i chłodzi do temperatury 15—20° w czasie dodawania 3 ml bezwodnego eteru etylowego nasyconego chlorowodorem. Następnie temperaturę mieszaniny utrzymuje się w granicach 20—30° przez jedną godzinę i w 25° przez 15 godzin. Po odparowaniu otrzymuje się pozostałość, którą destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 66 g mieszaniny eterów czterohdropiranylowych estrów metylowych kwasu endo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olo-6-karboksyowego i endo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olo-6-karboksyowego o temperaturze wrzenia 96—104° przy 0,1 mm Hg.

Przykład V. 3-czterohdropiranylowy eter endo-6-hydroksymetylo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olu. Roztwór mieszaniny (66 g) produktów otrzymanych w przykładzie IV w 300 ml bezwodnego eteru etylowego dodaje się kroplami pod azotem w czasie 45 minut do mieszaniny i chłodzonej mieszaniny wodoru litowo-glinowego (21 g) w 1300 ml bezwodnego eteru etylowego. Otrzymaną mieszaninę miesza się przez 2 godziny w temperaturze 25°, a następnie chłodzi się do 0°, dodaje octan etylu (71 ml) i miesza przez 15 minut. Dodaje się 235 ml wody i oddziela się warstwę eterową. Warstwę wodną przemywa się dwukrotnie eterem i dwukrotnie octanem etylu. Następnie do warstwy wodnej dodaje się roztwór soli Rochelle, nasycza NaCl i ekstrahuje dwukrotnie octanem etylu. Wszystkie ekstrakty eterowe i ekstrakty octanem etylu łączy się, przemywa nasyconym roztworem NaCl, suszy się i odparowuje. Otrzymuje się 61 g mieszaniny 3-czterohdropiranylowych estrów endo-6-hydroksymetylo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olo i endo-6-hydroksymetylo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olu.

Przykład VI. 3-czterohdropiranylowy eter endo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olo-6-karboksyaldehydu. Roztwór mieszaniny (34 g) produktów otrzymanych w przykładzie V w 1000 ml acetonu chłodzi się do temperatury —10° i dodaje kroplami przy mieszanii w czasie 10 minut w temperaturze —10° 75 ml odczynnika Jonesa (21 g bezwodnika chromowego, 60 ml wody i 17 ml stężonego kwasu siarkowego), ochłodzonego do temperatury 0°. Całość miesza się w —10° przez następne 10 minut, dodaje 35 ml izopropanolu w ciągu 5 minut i miesza przez następnych 10 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na 8 l wody z lodem i ekstrahuje sześciokrotnie dwuchlorometanem. Połączone ekstrakty przemywa się wodnym roztworem

kwaśnego węgla sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 27 g mieszaniny eterów czterohydropiranylowych endo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olo-karboksyaldehydu i endo-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olo-6-karboksyaldehydu.

Przykład VII. Eter czterohydropiranylowy endo-6-(cis- i trans-1-heptenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olu. Mieszaninę bromu heksylu (100 g), trójfenylofosfiny (160 g) i toluenu (300 ml) miesza się ogrzewając w temperaturze wrzenia przez 7 godzin, poczem chłodzi się do temperatury 10°, odsącza kryształy, przemywa toluenem i suszy. Otrzymuje się 147 g bromku heksylotrójfenylofosfoniowego o temperaturze topnienia 197—200°. 102 g tego bromku i 1200 ml benzenu miesza się pod azotem i dodaje roztwór butylolitu w heksanie (146 ml 15% roztworu waga/objętość). Mieszanie prowadzi się przez następnych 30 minut, poczem dodaje się kroplami przy mieszaniu w ciągu 30 minut roztwór mieszaniny (27 g) produktów otrzymanych w przykładzie VI w 300 ml benzenu. Mieszaninę miesza się w temperaturze 70° w czasie 2,5 godzin, następnie chłodzi się do 25°, odsącza osad i przemywa benzenem. Przesąc i przemywki benzenowe łączy się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 58 g mieszaniny eterów czterohydropiranylowych endo-6-(cis- i trans-1-heptenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olo i endo-6-(bis- i trans, 1-heptenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olu.

Przykład VIII. Endo-6-(cis- i trans-1-heptenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-ol. 3 g kwasu szczawowego dodaje się do roztworu mieszaniny (58 g) produktów otrzymanych w przykładzie VII w 1500 ml metanolu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przy mieszaniu przez 1,5 godziny. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się olej, który rozpuszcza się w dwuchlorometanie. Roztwór przemywa się wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie izomerycznych heksanów (Skellysolve B) i chromatografuje na 600 g pakowanego na mokro żelu krzemionkowego. Kolumnę eluuje się 2 l Skellysolve B, a następnie kolejno 1 l 2,5%, 2 l 5%, 2 l 7,5% 5 l 10% i 3 l 15% octanu etylu w Skellysolve B. Po odparowaniu połączonych frakcji odpowiadających 10% i 15% octanu etylu otrzymuje się 16 g mieszaniny endo-6-(cis i trans-1-heptenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olu i endo-6-(cis- i trans-1-heptenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olu.

Przykład IX. Endo-6-(cis i trans-1-heptenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-on. Roztwór mieszaniny (15 g) produktów otrzymanych w przykładzie VIII w 450 ml acetonu chłodzi się do temperatury -10° i dodaje przy mieszaniu 30 ml odczynnika Jonesa (patrz przykład VI), kroplami w ciągu 10 minut. Mieszaninę miesza się w temperaturze -10° przez następnych 10 minut, po czym dodaje się 15 ml izopropanolu i miesza przez 10 minut. Następnie mieszaninę wylewa się do 2400 ml wody. Roztwór wodny ekstrahuje się 5 razy dwuchlorometanem. Połączone ekstrakty przemywa się wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się olej, który chromatogra-

fuje się na 500 g pakowanego na mokro żelu krzemionkowego eluując kolejno 2 l Skellysolve B, 2 l 2,5% octanem etylu w Skellysolve B i 10 l 5% octanu etylu w Skellysolve B. Pierwsze 1,5 l, eluatu 5% octanu etylu w Skellysolve B odparowuje się i otrzymuje się 5,9 g endo-6-(bis- i trans-1-heptenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-onu o R_1 o 62 w chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym rozwiniętym 20% octanem etylu w cykloheksanie.

Stosując metody opisane w przykładach VII, VIII i IX lecz używając w przykładzie VII bromku butylu, bromku pentylu, bromku heptylu i bromku oktylu zamiast bromku heksylu otrzymuje się 1-pentenylo-, 1-heksenylo-, 1-oktenylo-, i 1-nonylenylozwiązki odpowiadające związkowi opisanemu w przykładzie IX.

Podobnie, stosując metody opisane w przykładzie VII, VIII i IX lecz używając w przykładzie VII pierwszorzędowe bromki o wzorze $X-(CH_2)_d-CH_2Br$, gdzie d jest 1, 2, 3 i 4, a X jest izobutylenem, trzeciorzędowym butylem, 3,3-dwufluoro-butylem, 4,4-dwufluorobutylem i 4,4,4-trójfлуorobutylem zamiast bromku heksylu otrzymuje się związki odpowiadające produktowi opisanemu w przykładzie IX, w którym $X-(CH_2)_d-CH=CH$ zastępuje 1-heptanyl.

Podobnie, stosując metody opisane w przykładach VII, VIII i IX, lecz używając w przykładzie VII inne pierwszorzędowe i drugorzędowe bromki o wzorze $R_2, R_3-CH-Br$, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie zdefiniowane wyżej zamiast bromku heksylu, otrzymuje się związki odpowiadające związkowi opisanemu w przykładzie IX, w których $R_2R_3C=CH-$ zastępuje 1-heptenyl.

Podobnie, stosując metody opisane w przykładach VII, VIII i IX, lecz używając w przykładzie VII odczynnik egzo-bicyklo-[3.1.0]-heksanowe zamiast odczynników endo opisanych w przykładzie VII, oraz po przykładzie IX, otrzymuje się związki egzo odpowiadające produktowi endo opisanemu w przykładzie IX oraz produktem endo opisanym po przykładzie IX. Niezbędne pochodne egzo-bicyklo-[3.1.0]-heksanu otrzymuje się sposobem podanym w belgijskim opisie patentowym nr 702.477.

Przykład X. Eter czterohydropiranylowy endo-6-(cis- i trans-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olu. Mieszaninę bromu heptylu (100 g) trójfenylofosfiny (150 g) i toluenu (300 ml) miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 7 godzin, poczem chłodzi się do temperatury 10°, odsącza kryształy, przemywa toluenem i suszy. Otrzymuje się bromek heptylotrójfenylofosfoniowy.

105 g tego bromku i 1200 ml benzenu miesza się pod azotem i dodaje się roztwór butylolitu w heksanie (146 ml 15% roztworu waga/objętość). Roztwór miesza się przez 30 minut, poczem dodaje się kroplami roztwór mieszaniny (26 g) produktów otrzymanych w przykładzie VI w 100 ml benzenu, przy mieszaniu w ciągu 30 minut. Mieszaninę miesza się w temperaturze 60—70° przez 2,5 godziny, poczem chłodzi się do około 25°, odsącza osad i przemywa małą ilością benzenu. Przesąc i przemywki benzenowe łączy się, przemywa trzykrotnie 250 ml wody i suszy siarczanem sodowym, po czym odparowuje

do sucha. Otrzymuje się 40 g mieszaniny eterów czterohydropiranylowych endo-6-(cis- i trans-1-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olu i endo-6-(cis- i trans-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olu.

Przykład XI. Endo-6-(cis- i trans-1-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-ol. 1,5 g kwasu szczawowego dodaje się do roztworu mieszaniny (40 g) produktów otrzymanych w przykładzie X w 700 ml metanolu. Mieszaninę miesza się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia w ciągu 1,5 godziny. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się olej, który rozpuszcza się w 400 ml dwuchlorometanu. Roztwór ten przemywa się wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość (31 g) rozpuszcza się w 100 ml Skellysolve B i chromatografuje na 600 g pakowanego na mokro żelu krzemionkowego. Kolumnę eluuje się 2 l Skellysolve B, a następnie kolejno 1 l 2,5%, 2 l 5%, 2 l 7,5%, 5 l 10% i 3 l 15% octanu etylu w Skellysolve B. Po odparowaniu połączonych frakcji odpowiadających 10 i 15% octanu etylu otrzymuje się 15,5 g mieszaniny endo-6-(cis- i trans-1-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-olu i endo-6-(cis- i trans-1-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-2-olu.

Przykład XII. Endo-6-(cis- i trans-1-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-on. Roztwór mieszaniny (15,5 g) produktów otrzymanych w przykładzie XI w 450 ml acetonu chłodzi się do temperatury -10° i przy mieszaniu dodaje się 30 ml odczynnikła Jonesa (patrz przykład XXVI) kroplami w ciągu 10 minut, utrzymując temperaturę pomiędzy -10 i 0° . Po dodaniu odczynnikła Jonesa miesza się przez dalszych 10 minut, poczem dodaje się 15 ml izopropanolu i miesza przez następnych 10 minut. Następnie mieszaninę wylewa się do 2,5 l wody. Roztwór wodny ekstrahuje się 5×500 ml dwuchlorometanu. Połączone ekstrakty przemywa się roztworem wodnym kwaśnego węgla sodowego, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się olej, który rozpuszcza się w 100 ml Skellysolve B i chromatografuje na 500 g pakowanego na mokro żelu krzemionkowego w Skellysolve B. Kolumnę eluuje się 2 l Skellysolve B, a następnie kolejno 2 l 2,5% i 8 l 5% octanu etylu w Skellysolve B. Pierwsze 2 litry eluatu 5% octanem etylu w Skellysolve B odparowuje się i otrzymuje się 4,8 g endo-6-(cis- i trans-1-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-onu.

Przykład XIII. Ester metylowy kwasu 6-endo-(1-oktenylo)-3-ketodwucyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego. Przez roztwór 4,8 g endo-6-(cis- i trans-1-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-onu z przykładu XII i 12,7 g estru metylowego kwasu 7-jodoheptanowego w 75 ml czterohydrofuranu przepuszcza się w ciągu 5–10 minut strumień azotu. Strumień azotu przepuszcza się również przez roztwór 3,91 g trzeciorzędowego butanolanu sodowego w 150 ml czterohydrofuranu. Następnie oba te roztwory dodaje się w tym samym czasie w temperaturze 25° w ciągu 45 minut poprzez poziomą rurkę długości 70–80 cm do kolby zawierającej 40 ml 5% HCl. Mieszaninę zatęcza się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze $40-50^{\circ}$ w celu usunięcia

większej części czterohydrofuranu. Pozostałość rozcieńcza się 100 ml wody i ekstrahuje się 4×100 ml octanu etylu. Pierwsze 3 porcje octanu etylu łączy się i przemywa się 5% roztworem wodnym tiosiarcznanu sodowego, a następnie nasyconym roztworem wodnym NaCl. Przemywki wodne ekstrahuje się czwartą porcją ekstraktu octanoetylowego. Ekstrakty octanoetylowe łączy się, suszy siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w Skellysolve B i chromatografuje na 300 g tlenku glinu (aktywność II). Kolumnę eluuje się 1,5 litra 10%, 1,5 litra 20% i 1,4 litra 50% benzenu w Skellysolve B, a następnie 16 litrami benzenu.

Eluaty 10% i 20% benzenu w Skellysolve B odparowuje się i otrzymuje 12,55 g mieszaniny estru metylowego kwasu 7-jodoheptanowego i wyjściowego ketonu. Ostatnie 1000 ml eluatu 50% benzenu odparowuje się i otrzymuje 1,192 g oleju, który rozpuszcza się w Skellysolve B i chromatografuje na 150 g żelu krzemionkowego. Kolumnę eluuje się 750 ml Skellysolve B, a następnie kolejno: 750 ml 2,5%, 3000 ml 5% i 750 ml 10% octanu etylu w Skellysolve B, zbierając pierwszą frakcję Skellysolve B, a następnie 150 ml frakcje. Frakcje 11–15 łączy się i odparowuje i otrzymuje 0,62 g estru metylowego kwasu 6-endo-(1-oktenylo)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego (mniej polarny izomer). Frakcje 16–20 dają 0,238 g estru metylowego kwasu 6-endo-(1-oktenylo)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego (bardziej polarny izomer).

Przykład XIV. Ester metylowy kwasu 6-endo-(1-oktenylo)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego. Roztwór 3,05 g trzeciorzędowego butanolanu potasowego w 400 ml czterohydrofuranu dodaje się kroplami, przy mieszaniu pod azotem w temperaturze 25° w ciągu 45 minut do roztworu 3,75 g endo-6-(cis- i trans-1-oktenylo)-bicyklo-[3.1.0]-heksan-3-onu i 14,7 g 7-jodoheptanowego metylu w 200 ml czterohydrofuranu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez około 15 minut po dodaniu butanolanu, poczem dodaje się 40 ml 5% HCl. Mieszaninę rozcieńcza się 150 ml wody i ekstrahuje się 4×100 ml octanu etylu. Pierwsze trzy porcje ekstraktu łączy się, przemywa się 5% roztworem wodnym tiosiarcznanu sodowego i nasyconym roztworem NaCl, a przemywki ekstrahuje czwartą porcją ekstraktu octanoetylowego. Wszystkie roztwory w octanie etylu łączy się, suszy siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 50 ml Skellysolve B i chromatografuje na 300 g tlenku glinu (aktywność II). Kolumnę eluuje się 1,5 litrami Skellysolve B, a następnie kolejno 1,5 litrami 20%, 1,5 litrami 50% benzenu w Skellysolve B i 1,5 litrami benzenu. Eluat 50% benzenu w Skellysolve B i pierwsze 300 ml eluatu benzenowego odparowuje się i otrzymuje się 1,413 g oleju, który rozpuszcza się w Skellysolve B i chromatografuje na żelu krzemionkowym. Kolumnę eluuje się 750 ml Skellysolve B, a następnie 750 ml 2,5% i 3000 ml 5% octanu etylu w Skellysolve B zbierając frakcje 750 ml, 450 ml, a następnie 150 ml. Frakcje 9–12 łączy się i odparowuje i otrzymuje się 0,866 g estru metylowego kwasu 6-endo-(1-oktenylo)-3-ketobicyklo-

-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego (mniej polarny izomer). Frakcje 13—20 łączy się i odparowuje i otrzymuje się 0,312 g estru metylowego kwasu 6-endo-(1-oktenylo)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego (bardziej polarny izomer).

Przykład XV. Ester metylowy kwasu 6-endo-(7-metylo-1,2-dwuhydroksyoktyl)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego. Roztwór 1,0 g estru metylowego kwasu 6-endo-(7-metylo-1-oktenylo)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego w 13,5 ml czterohydrofuranu ogrzewa się do temperatury 50° i dodaje przy mieszaniu ciepły roztwór 530 mg chloranu potasowego i 35 mg czterotlenku osmu w 6,5 ml wody. Mieszaninę miesza się w temperaturze 50° przez 5 godzin, następnie odparowuje czterohydrofuran pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się wodą i ekstrahuje 3 porcjami dwuchlorometanu. Ekstrakty łączy się, przemywa wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,0 g oleju, który chromatografuje się na 120 g żelu krzemionkowego. Kolumnę eluuje się 500 ml 10%, 1000 ml 25%, 1000 ml 35%, 1000 ml 45%, 1000 ml 50% i 1000 ml 60% octanu etylu w Skellysolve B. Eluat 35% octanem etylu odparowuje się i otrzymuje 255 mg mniej polarnego izomeru estru metylowego kwasu 6-endo-(7-metylo-1,2-dwuhydroksyoktyl)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego. Po odparowaniu eluatu 50% octanem etylu otrzymuje się 248 mg bardziej polarnego izomeru.

Przykład XVI. Ester metylowy 20,20-dwumetyloprostaglandyny E₁ i ester metylowy 15-epi-20,20-dwumetyloprostaglandyny E₁. Roztwór 0,255 g estru metylowego kwasu 6-endo-(7-metylo-1,2-dwuhydroksyoktyl)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego (mniej polarny izomer otrzymany w przykładzie XV) w 7 ml pirydyny miesza się pod azotem przy chłodzeniu w lodzie i dodaje 0,7 ml chlorku metanosulfonylu. Miesza się przez następne 2,5 godziny, dodaje 30 ml wody z lodem, miesza przez 10 minut, przenosi do rozdzielacza zawierającego kruszony lód i ekstrahuje 3 × 100 ml octanu etylu. Ekstrakty łączy się, przemywa zimnym 10% kwasem siarkowym, zimnym 10% węglanem sodowym i lodowatą wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 338 mg dwumetylanu w postaci oleju, który rozpuszcza się w 8 ml acetonu, rozcieńcza 4 ml wody, pozostawia w temperaturze 25° na około 20 godzin, dodaje 25 ml wody, odparowuje aceton pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 50 ml wody i ekstrahuje trzykrotnie octanem etylu. Ekstrakty łączy się, przemywa nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodowego i nasyconym wodnym NaCl, suszy siarczanem sodowym, odparowuje 258 mg oleju.

Zgodnie z powyższym postępowaniem, lecz przy użyciu jako materiału wyjściowego bardziej polarnego glikolu (248 mg, otrzymanego w przykładzie XV), otrzymuje się 270 mg oleju o takim samym zachowaniu się na chromatogramach jak olej otrzymany z mniej polarnego glikolu. Oba oleje łączy się (528 mg) i chromatografuje na 70 g żelu krzemionkowego. Kolumnę eluuje się 0,6 litra 20%, 1 litrem 35%, 1 litrem 40%, 1 litrem 50% i 3 litra-

mi 75% octanu etylu w Skellysolve B, następnie 1 litrem octanu etylu i 1 litrem 5% metanolu w octanie etylu, zbierając 75 ml frakcje. Frakcja 67—73 łączy się i odparowuje i otrzymuje się 64 mg estru metylowego 15-epi-20,30-dwumetyloprostaglandyny E₁ o następującym widmie IR: 3430, 1740, 1250, 1200, 1165, 1075 i 970 cm⁻¹. Frakcje 88—104 łączy się i odparowuje i otrzymuje 111 mg estru metylowego 20,20-dwumetyloprostaglandyny E₁, który krystalizuje się z mieszaniny eteru i Skellysolve B i otrzymuje próbkę analityczną o temperaturze topnienia 75—76°; pliki widma masowego w 378, 360, 347, 297, 279 i 218; widmo IR: 3310, 1735, 1325, 1310, 1290, 1275, 1260, 1225, 1195, 1150, 1105, 1065 i 975 cm⁻¹.

Przykład XVII. Ester metylowy 19, metyloprostaglandyny E₁ i ester metylowy 15-epi-19-metyloprostaglandyny E₁. Postępując według metody opisanej w przykładach: X, XI, XII i XIV, lecz używając w przykładzie X bromku 5-metyloksylu zamiast bromku heptylu otrzymuje się z końcowego chromatogramu ester metylowy kwasu 6-endo-(6-metylo-1-heptenylo)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego w postaci dwóch izomerów, mniej polarnego i bardziej polarnego.

Postępując według metody opisanej w przykładach XV i XI, lecz używając w przykładzie XV mniej polarny izomer estrumetylowego kwasu 6-endo-(6-metylo-1-heptenylo)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego zamiast estru metylowego kwasu 6-endo-(7-metylo-1-oktenylo)-3-ketobicyklo-[3.1.0]-heksano-2-heptanowego otrzymuje się ester metylowy 19-metyloprostaglandyny E₁ o temperaturze topnienia 52—53°; widmo IR: 3430, 3290, 1740, 1676 (słaby), 1300, 1275, 1225, 1200, 1170, 1065 i 990 cm⁻¹; oraz ester metylowy 15-epi-19-metyloprostaglandyny E₁; widmo IR: 3420, 1740, 1250, 1200, 1165, 1075 i 1035 cm⁻¹; widmo masowe: 382, 364, 351, 346, 297, 293, 279 i 247.

Przykład XVIII. Ester metylowy 19-metyloprostaglandyny A₁ i 19-metyloprostaglandyna A₁. Roztwór 200 mg estru metylowego 19-metyloprostaglandyny E₁ w mieszaninie 2 ml czterohydrofuranu i 2 ml 0,5 N HCl miesza się pod azotem w temperaturze 25° przez 5 dni. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się nasyconym wodnym roztworem NaCl i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się nasyconym roztworem wodnym NaCl, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 159 mg oleju, który chromatografuje się na 25 g żelu krzemionkowego i eluuje 350 ml 20%, 400 ml 30%, 500 ml 40%, 1000 ml 50% i 500 ml 60% octanu etylu o Skellysolve B, a następnie 500 ml octanu etylu, zbierając 25 ml frakcje. Po odparowaniu połączonych frakcji 17—22 otrzymuje się 45 mg metylowego 17-metyloprostaglandyny A₁; widmo U.V (roztwór etanolowy); maksimum w 217 mu, przegięcie w 204 mu. Po ogrzewaniu z etanolowym NaOH maksimum było w 278 mu, a przegięcie w 235 mu (ester metylowy 19-metyloprostaglandyny B₁). Po odparowaniu połączonych frakcji 28—35 otrzymuje się 25 mg 19-metyloprostaglandyny A₁; IR: 3320, 1720 i 1585 cm⁻¹.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych analogów prostaglandyny o ogólnym wzorze 7, 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 węgla lub farmakologicznie dopuszczalny kation, Y oznacza grupę metylową, etylową, izobutyłową, tertbutylową, Z oznacza grupę etylenową lub etylenową podstawioną grupą metylową, etylo-

5 wną 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 odwadnia się za pomocą kwasu związek o wzorze 18 w którym R_{13} , Z, M i Y i a mają wyżej podane znaczenie.

10 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odwodnienie prowadzi się w temperaturze 250°C za pomocą wodnego roztworu kwasu solnego.

Errata

łam 14, wiersz 23

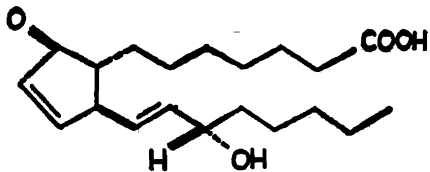
jest: kwasu endobicyklo-(3.1.0)heks-0-eno-

powinno być: kwasu endobicyklo-(3.1.0)heks-2-eno-

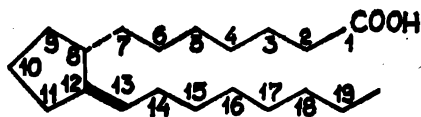
łam 17, wiersz 3

jest: odczynnik Ionesa

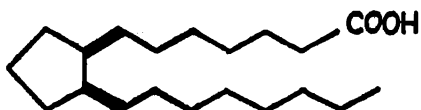
powinno być: odczynnik Jonesa



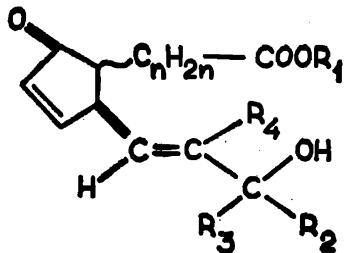
WZÓR 1



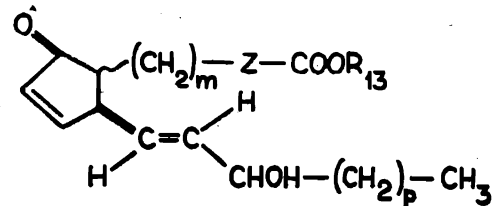
WZÓR 2



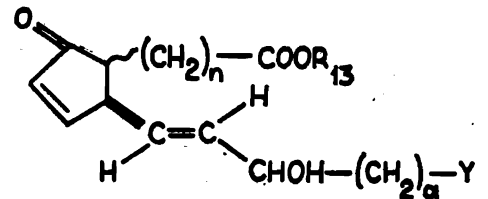
WZÓR 3



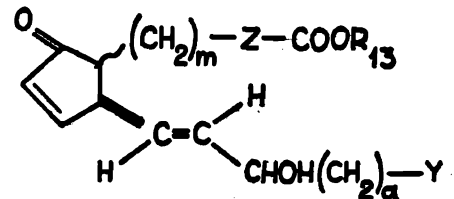
WZÓR 4



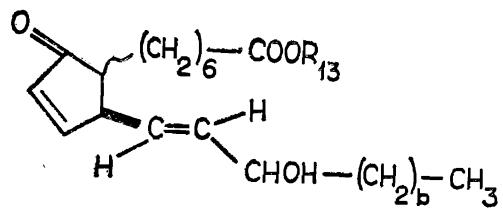
WZÓR 5



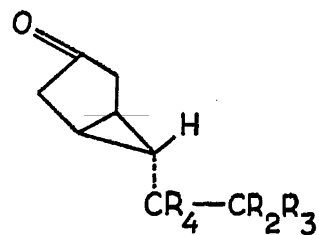
WZÓR 6



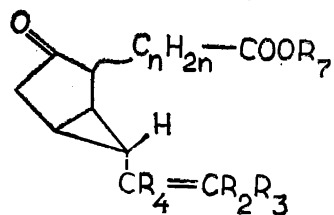
WZÓR 7



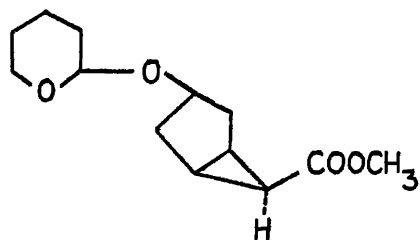
WZÓR 8



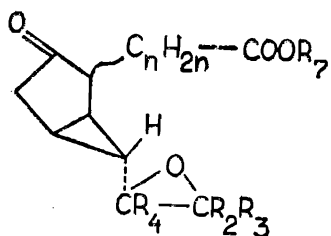
WZÓR 14



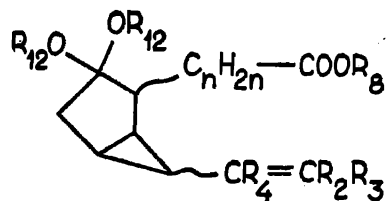
WZÓR 9



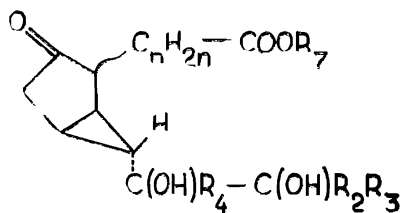
WZÓR 15



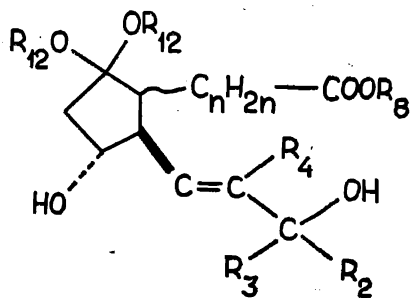
WZÓR 10



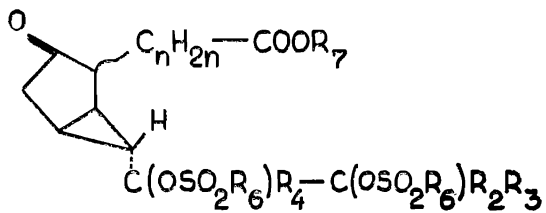
WZÓR 16



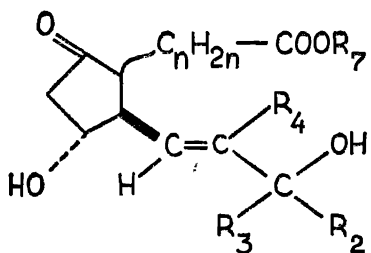
WZÓR 11



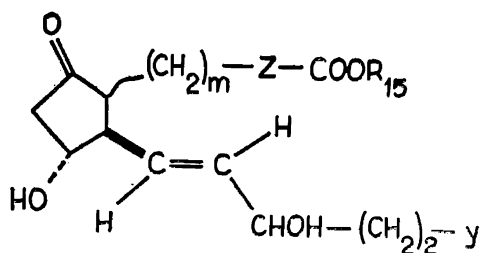
WZÓR 17



WZÓR 12



WZÓR 13



WZÓR 18

