



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

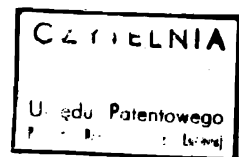
Zgłoszono: 10.07.79 (P. 224556)

Pierwszeństwo: 10.07.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1984

Int. Cl.³ C07C 177/00
A61K 31/215



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Syntex (USA) Inc., Palo Alto (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu (d, 1)-9-keto-prostatrienowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu (d,1)-9-keto-prostatrienowego, a zwłaszcza 16-fenoksy- pochodnych, dopuszczalnych w farmacji, nietoksycznych, niższych estrów alkilowych i soli kwasu (d, 1)-9-keto-11 α , 15 α -dwohydroksy-17, 18, 19, 20-tetra-norprosta-trans-trienowego-4, 5, 13.

Prostaglandyny opisano jako chemicznie spokrewnione hydroksykwasu alifatyczne o 20 atomach węgla w łańcuchu, o strukturze opartej na szkieletie kwasu prostanowego, o wzorze 6.

Prostaglandyny mające grupę wodorotlenową w położeniu C-11 i grupę ketonową w położeniu C-9 są znane jako człony serii PGE, natomiast mające zamiast grupy ketonowej w położeniu C-9 grupę wodorotlenową należą do serii PGF i oznaczone są dodatkowo literą α lub β , określającą konfigurację grupy wodorotlenowej w tym położeniu. Związki naturalne są związkami α -hydroksy.

Cząsteczka prostaglandyny może być w różnym stopniu nienasycona, zwłaszcza w położeniach C-5, C-13 i C-17, co również przedstawiono odpowiednim symbolem. Tak więc, np. do serii PGF₁ i PGE₁ należą kwasy prostanowe z wiązaniem olefinowym trans w położeniu C-13, natomiast związki PGF₂ i PGE₂ stanowią serie kwasów prostadienowych z wiązaniem olefinowym cis w położeniu C-5 i z wiązaniem olefinowym trans w położeniu C-13.

Przegląd prostaglandyn i definicje prostaglandyn pierwotnych podaje np. Bergstrom, Recent Progress in Hormone Research 22, str. 153—175 (1966) oraz ten sam autor, Science, 157, str. 382 (1967).

Wytwarzanie pochodnych kwasu prostanowego nabrało

2

dużego znaczenia po wykazaniu wysoce interesujących biologicznych i farmakologicznych właściwości naturalnych prostaglandyn.

Większość badań poświęcono modyfikacji obu łańcuchów bocznych i modyfikacji podstawników przyłączonych do układu cyklopentanowego (patrz np. U. Axen i inni, Synthesis Vol. 1, John Wiley and Sons Inc., New York, N. Y. 1973 oraz P. H. Bently, Chem. Soc. Reviews 2, 29 (1973)).

Synteze analogów prostaglandyny mających nienasycone dwuetylenowe (allenowe) w łańcuchu kwasu karboksylowego opisano między innymi w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3879438.

Synteza analogów prostaglandyny, w których łańcuch alkilowy przyłączony do C-15 związków naturalnych zastąpiono grupą aryloksymetylenową jest przedstawiona np. w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3864387, 3954881 (związki 9-keto-16-fenoksy-prostadienowe- 5,13) i 3985791 (związki 9 α -hydroksy-16-fenoksy-prostadienowe-4,5,13) oraz w belgijskim opisie patentowym nr 806995.

Sposobem według wynalazku, zsyntetyzowano nową analogi 9-keto-prostaglandyn o wzorze ogólnym 5a, w którym R oznacza niższą grupę alkilową o 1 do 4 atomach węgla albo kation. We wskazanym wzorze wiązania przedstawione w postaci szeregu równoległych kresek wskazują, że podstawniki są w konfiguracji α , tj. znajdują się poniżej płaszczyzny pierścienia cyklopentanowego.

Podwójne wiązanie przy C-13 w związkach wytwarzanych sposobem według wynalazku ma tę samą konfigurację, co

w prostaglandynach naturalnych — związkach serii PGE i PGF, tj. konfigurację trans.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają centra asymetrii i w związku z tym mogą być wytwarzane w postaci racemicznych mieszanin „(d,l)” lub jako indywidualne enancjomery 8R. Jeżeli to jest pożądane, mieszaniny racemiczne mogą być rozdzielane w odpowiednich etapach syntezy, znanymi sposobami, na indywidualne enancjomery.

Stosowany w opisie termin „niższa grupa alkilowa” jeżeli nie zaznaczono inaczej oznacza grupę o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą do 4 atomów węgla, np. grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową oraz podobne.

Termin „dopuszczalne w farmacji sole” oznacza sole sporządzone z dopuszczalnych w farmacji zasad nieorganicznych lub organicznych. Solami zasad nieorganicznych są sole sodowe, potasowe, litowe, amonowe, wapniowe, magnezowe, żelazowe, żelazawe, sole cynku, miedzi, manganu, glinu, i tym podobne.

Szczególnie korzystne są sole amonowe, potasowe, sodowe, wapniowe i magnezowe. Sole wyprowadzone z dopuszczalnych w farmacji nietoksycznych zasad organicznych obejmują sole pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych amin, amin podstawionych, w tym podstawionych amin pochodzenia naturalnego, amin cyklicznych i zasadowych żywic jonitowych, jak izopropylamina, trójmetyloamina, dwuetyloamina, trójetiloamina i trójpropylamina, etanoloamina, 2-dwumetyloaminoetanol, 2-dwuetiloaminoetanol, trometamina, lizyna, arginina, histydyna, kofeina, prokaina, hydrabamina, cholina, betaina, etylenodwuamina, glikozamina, N-metyloglikamina, teobromina, puryny, piperazyna, piperydyna, N-etylopiperydyna, żywice poliaminowe i podobne. Szczególnie korzystnymi nietoksycznymi zasadami organicznymi są izopropylamina, dwuetyloamina, etanoloamina, piperydyna, trometamina, cholina i kofeina.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 5a, w którym R ma wyżej określone znaczenie, polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze 5 poddaje się reakcji z dwuazoalkanem o 1—4 atomach węgla lub zasadę o pożądanym kationie z wytworzeniem odpowiedniego estru lub soli.

Nowy związek 9-keto stosowany jako związek wyjściowy w sposobie według wynalazku wytwarza się w sposób przedstawiony na załączonym schemacie, w podanych wzorach R₁ oznacza niższą grupę alkilową o 1 do 4 atomach węgla.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się sposobem podanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3985791, który to opis przytacza się na zasadzie odnośnika.

Na związki o wzorze 1, korzystnie takie, w których R₁ oznacza rodnik metylowy, działa się halogenkiem III-rz.-butylodwumetylosililu, korzystnie chlorkiem III-rz.-butylodwumetylosililu, w obecności imidazolu, N-metyloimidazolu itp., korzystnie imidazolu oraz w obecności organicznego rozpuszczalnika, np. dwumetyloformamidu, dwumetyloacetamidu, pirydyny lub ich mieszanin itp., korzystnie dwumetyloformamidu, w temperaturze od około —40° do około —10°C, korzystnie od około —30 do około —20°C, w ciągu od około 5 do około 24 godzin, korzystnie 15—20 godzin, otrzymując związki 9-hydroksy-11 α, 15 α-bis-III-rz.-butylodwumetylosililoksy o wzorze 2. Ewentualnie powstałe związki mono- i/lub trójsililoksy poddaje się hydrolizie, w warunkach jakie opisano poniżej, otrzymując

związki o wzorze 1, które zawiera się do ponownego użycia jako materiały wyjściowe.

Związki o wzorze 2 traktuje się następnie czynnikiem utleniającym, np. trójtlenkiem chromu, dwuchromianem pirydyny itp., korzystnie trójtlenkiem chromu, w obecności pirydyny, sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego, 3,5-dwumetylopirazolu itp., korzystnie pirydyny lub chlorochromianu pirydyniowego, octanu sodu i organicznego rozpuszczalnika, np. dwuchlorometanu, dwuchloroetanu, itp., lub ich mieszaniny, korzystnie dwuchlorometanu w temperaturze od około —10 do około 30°C, korzystnie od około 15 do około 25°C, w ciągu od około 30 minut do około 2 godzin, korzystnie od około 15 do około 45 minut, otrzymując związki 9-keto-11 α, 15 α-bis-III-rz.-butylodwumetylosililoksy o wzorze 3. Korzystnie, reakcję tę przeprowadza się w warunkach bezwodnych, w atmosferze obojętnego gazu, np. azotu.

Związki o wzorze 4 otrzymuje się przez hydrolizę związków o wzorze 3, korzystnie hydrolizę kwasową, prowadzoną za pomocą kwasu organicznego lub nieorganicznego, np. octowego, monochlorooctowego, propionowego itp. lub ich mieszanin, korzystnie za pomocą kwasu octowego, w temperaturze od około 0 do około 35°C, korzystnie 15—20°C w ciągu od około 10 do około 24 godzin, korzystnie od około 15 do około 20 godzin, z odszczepieniem grup ochronnych w pozycji C-11 i C-15.

Dalszą hydrolizę związków o wzorze 4 do wolnego kwasu o wzorze 5, tj. 9-keto-11 α, 15 α-dwuhydroksykwasu, przeprowadza się biologicznie, korzystnie enzymatycznie, za pomocą preparatu lipazy pankreatynowej, która rozszczepia ester o wzorze 4 (korzystnie ester metylowy) z wytworzeniem wolnego kwasu o wzorze 5.

Związek o wzorze 5 stosuje się jako związek wyjściowy w sposobie według wynalazku. Zgodnie z wynalazkiem związek ten przekształca się w jego odpowiednie estry alkilowe, działając na wolny kwas nadmiarem dwuazoalkanu, jak dwuazometan, dwuazoetyn lub dwuazopropan, w roztworze estrowym lub w chlorku metylenu, albo sole, które zgodnie z wynalazkiem otrzymuje się z wolnego kwasu, działając równoważnikiem molowym dopuszczalnej w farmacji zasady, nieorganicznej lub organicznej.

Sole wywodzące się z zasad nieorganicznych obejmują sole sodowe, potasowe, litowe, amonowe, wapniowe, magnezowe, żelazawe, cynkowe, miedzi, manganowe, glinu, żelazowe, manganowe i podobne. Szczególnie korzystne są sole amonowe, potasowe, sodowe, wapniowe i magnezowe. Sole wyprowadzone z dopuszczalnych w farmacji nietoksycznych zasad organicznych obejmują sole amin pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych, amin podstawionych, w tym podstawionych amin pochodzenia naturalnego, amin cyklicznych i zasadowych żywic jonitowych, jak izopropylamina, trójmetyloamina, dwuetyloamina, trójetiloamina, trójpropylamina, etanoloamina, 2-dwumetyloaminoetanol lizyna, arginina, histydyna, kofeina, prokaina, hydrabamina, cholina, betaina, etylenodwuamina, glikozamina, metyloglikamina, teobromina, puryny, piperazyna, piperydyna, N-etylopiperydyna, żywice poliaminowe itp. Szczególnie korzystnymi nietoksycznymi zasadami organicznymi są izopropylamina, dwuetyloamina, etanoloamina, piperydyna, trometamina, cholina i kofeina.

Reakcję prowadzi się w wodzie, samej lub zmieszanej z obojętnym, mieszącym się z nią organicznym rozpuszczalnikiem, w temperaturze od około 0 do około 100°C, korzystnie w temperaturze pokojowej. Typowymi, mieszącymi się z wodą rozpuszczalnikami organicznymi są

metanol, etanol, izopropanol, butanol, aceton, dioksan i czterowodorofuran. Stosunek molowy wolnego kwasu do zasady dobiera się tak, aby uzyskać żądaną sól.

Dla uzyskania np. soli wapniowych lub magnezowych, wyjściowy wolny kwas zadaje się co najmniej 0,5 równoważnikami molowymi dopuszczalnej w farmacji zasady, otrzymując obojętną sól. Dla otrzymania obojętnej soli glinu, dopuszczalną w farmacji zasadę stosuje się w ilości co najmniej 1/3 równoważnika molowego na mol kwasu.

W korzystnym sposobie realizacji sposobu według wynalazku sole wapniowe i magnezowe kwasów prostatrienowych otrzymuje się działając na odpowiednie sole sodowe lub potasowe co najmniej 0,5 równoważnika molowego chlorku wapnia lub chlorku magnezu, w wodnym roztworze lub w mieszaninie wody z mieszającym się z nią organicznym rozpuszczalnikiem, w temperaturze od około 20 do około 100 °C.

Korzystny sposób otrzymywania soli glinowych kwasów prostatrienowych według wynalazku polega na działaniu na wolny kwas o wzorze 5 co najmniej 1/3 molowego równoważnika alkoholu glinu, jak trójetylan glinu, trójpropylan glinu itp., w rozpuszczalniku węglowodorowym, jak benzen, ksylen, cykloheksan itp., w temperaturze od około 20 do około 80 °C.

W podobny sposób otrzymuje się sole z nieorganicznymi zasadami, które nie są wystarczająco rozpuszczalne do przeprowadzenia reakcji.

Wytworzone jako produkty sole wyodrębnia się konwencjonalnymi sposobami.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują prostaglandyno-podobną czynność biologiczną i są stosowane w leczeniu ssaków, w przypadkach, w których wskazane jest stosowanie prostaglandyn.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne w napadach dusznicy, ponieważ rozszerzają oskrzela i wykazują właściwości przeciwalergiczne, przez inhibitowanie wydzielania mediatora. Ponadto są one użyteczne w leczeniu skurczu oskrzelowego u ssaków i w tych przypadkach, gdzie wskazane jest użycie czynników rozszerzających oskrzela. Związki te wykazują również czynność rozszerzania naczyń i są użyteczne w leczeniu i łagodzeniu nadciśnienia u ssaków. Ponadto wykazują one czynność depresyjną w centralnym układzie nerwowym i są użyteczne jako środki uspokajające.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że kwas 9-keto-16-fenoksyprostatrienowy-4,5,13 o wzorze 5 jest silniejszym inhibitorem wydzielania kwasu żołądkowego i silniejszym czynnikiem przeciwrzodowym niż odpowiednie związki 9-keto-16-fenoksyprostadienowe-5,13. Związki o wzorze 5a są również niezwykle użyteczne w zapobieganiu wrzodom żołądka i dwunastniczych oraz ich leczeniu.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki można podawać czyste lub łącznie z innymi farmaceutycznie odpowiednimi lekami, w postaci środków farmaceutycznych odpowiednich do podawania doustnego lub pozajelitowego lub inhalacji, w przypadku czynników rozszerzających oskrzela. Typowo podaje się je jako farmaceutyczne kompozycje, składające się zasadniczo z soli lub estru o wzorze 5a i farmaceutycznego nośnika.

Farmaceutycznym nośnikiem może być materiał stały, ciecz lub aerozol, w którym związek (sól lub ester) jest rozpuszczony, zdyspergowany lub zawieszony. Kompozycja może ewentualnie zawierać małe ilości środków konserwujących i/lub buforujących pH. Odpowiednimi środkami konserwującymi są np. alkohol benzylowy i podobne. Od-

powiednimi czynnikami buforującymi są np. octan sodu, farmaceutyczne fosforany i podobne.

Kompozycje ciekłe mogą mieć postać roztworu, emulsji, zawiesiny, syropu lub eliksiru. Kompozycje stałe mogą mieć postać tabletek, proszków, kapsulek, pigulek i podobnych, korzystnie dawek jednostkowych do zwykłego podawania lub dawek dokładnych. Odpowiednimi nośnikami stałymi są np. farmaceutyczne gatunki skrobi, laktoza, sacharynian sodu, talk, wodorosiarczyny sodu i podobne.

Dla podawania inhalacyjnego z soli i estrów o wzorze 5a można sporządzać preparaty np. w postaci aerozolu, zawierającego składnik czynny w obojętnym propencie, łącznie z rozpuszczalnikiem wspomagającym i ewentualnie środkiem konserwującym i buforującym. Dodatkowe informacje ogólne dotyczące stosowania do inhalacji aerozoli podane są w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2868691 i 3095355.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki typowo podaje się w dawkach od około 1 µg do około 100 µg na kg wagi ciała. Dokładna dawka efektywna będzie oczywiście zmieniać się w zależności od sposobu podawania, leczonego stanu i pacjenta. Tak więc np. dla uzyskania rozszerzenia oskrzeli podaje się około 1 µg do około 10 µg na kg wagi ciała, w aerozolu, a dla uzyskania hamowania wydzielania kwasu żołądkowego podaje się doustnie około 1 do około 50 µg na kg wagi ciała.

Aktywność biologiczną związków wytwarzanych sposobem według wynalazku badano prowadząc próbę hamowania wydzielania kwasu żołądkowego wywołanego histaminą.

W próbie użyto samców szczura rasy Sprague-Dawley (Hilltop). Dla zapobieżenia dostępu do pożywienia i kału, zwierzętom umocowano wokół szyi plastikowy kołnierz. Zwierzęta głodzono w ciągu 48 godzin. Badane związki wprowadzono doustnie przez zgłębnik, rano w dniu próby, 30 minut przed zabiegiem chirurgicznym. W czasie zabiegu zwierzęta były uspijone eterem i umieszczono im jedną ligaturę na dwunastnicy w pobliżu zwieracza odźwiernika, a drugą na przełyku za krtanią. Laparotomię zamknięto zaciskami i w 15 minutowych odstępach, w ciągu 3 godzin, podskórnie podawano 2,5 mg histaminy, w celu stymulacji wydzielania kwasu żołądkowego. Po upływie 3 godzin szczury uśmiercono, pobrano z nich zawartość żołądka i zmierzono jej objętość. Próbkę soku odmiareczkowano 0,02 N NaOH do pH = 7,0 ± 0,1, pH — metrycznie. Wydzielony sok żołądkowy przeliczono na milirowówniki na 100 g wagi ciała. Grupy traktowane porównano statystycznie z kontrolą. W powyższej próbie ester metylowy kwasu (d,1)-9-keto-11, α, 15 α-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 podawany w dawce od 7,5 do 1000 µg/kg, wykazał wartość LD₅₀ 21 µg/kg.

Doświadczalnie wyznaczono również dawkę LD₅₀ odzwierciedlającą szkodliwość związków według wynalazku. W przeprowadzonej próbie samce myszy rasy Simonsen (18—24 g) podzielono na grupy po 8 zwierząt. Iniekcje prowadzono do żyły ogonowej. Badane myszy obserwowano w ciągu następnych 48 godzin.

Wyniki:

Dawka	Liczba zwierząt padłych/ /suma
0,25 mg/kg	0/8
0,50 mg/kg	3/8
0,75 mg/kg	1/8

1,00 mg/kg	0/8
1,50 mg/kg	6/8
3,00 mg/kg	5/8
6,00 mg/kg	8/8

W powyższej próbie dla estru metylowego kwasu (d,1)-9-keto-11 a, 15 a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprostatrienowego-4, 5, 13(t) znaleziono wartość LD_{50} 1,45 mg/kg.

Dla ułatwienia zrozumienia i stosowania, wynalazek jest ilustrowany poniższymi przykładami wytwarzania preparatów i związku wyjściowego oraz produktów finalnych, które ilustrują wynalazek.

Wyodrębniania opisanych związków można dokonywać jakimkolwiek odpowiednimi sposobami separacji i oczyszczania, jak np. ekstrakcja, sączenie, odparowanie, destylacja, krystalizacja, chromatografia cienkowarstwowa, wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa, chromatografia kolumnowa lub kombinacje tych procedur. Odpowiednie sposoby są podane w opisie wytwarzania preparatów i w przykładach. Możliwe jest oczywiście zastosowanie jakichkolwiek sposobów równoważnych.

Przykład I. Lipaza pankreatynowa, która może być stosowana do przemiany związków o wzorze 4 w związki o wzorze 5.

10 g surowej lipazy pankreatynowej (odnośnik: Biochem. Biophys. Acta., vol. 23, str. 264 (1957)) zawieszają się w 65 ml wody, w temperaturze 0°C. Zawiesinę miesza się w ciągu godziny w temperaturze 0°C i odwirowuje w ciągu 20 minut przy $10\,000 \times g$. Ciecz oddziela się i przechowuje w temperaturze 0°C do późniejszego użycia. Osad ponownie zawieszają się w 65 ml wody i odwirowuje jak poprzednio. Ciecz oddziela się i łączy z otrzymaną poprzednio, a następnie przy mieszaniu dodaje do 130 ml nasyconego wodnego roztworu siarczanu amonu, w temperaturze 0°C i pozostawia w spoczynku w ciągu 5 minut. Otrzymaną mieszaninę wiruje się w ciągu 20 minut przy $10\,000 \times g$. Ciecz zdekantowuje się, a osad zbiera i rozpuszcza w takiej ilości wody, by otrzymać 125 ml roztworu. Dodaje się 15 ml nasyconego wodnego roztworu siarczanu amonu, otrzymując zawiesinę, którą w ciągu 20 minut wiruje się przy $10\,000 \times g$. Ciecz zlewa się i zadaje 100 ml nasyconego siarczanu amonu, uzyskując drugą zawiesinę, którą dzieli się na dwie różne części. Każdą z tych części wiruje się w ciągu 20 minut przy $10\,000 \times g$, w każdym przypadku odrzucając (zdekantowując) ciecz i zbierając osad. Osady przechowuje się przed użyciem w temperaturze 4°C.

Preparat lipazy pankreatynowej rozszczepiający ester o wzorze 4 sporządza się bezpośrednio przed użyciem, rozpuszczając jeden z powyższych osadów w 25 ml 0,1 M wodnego roztworu chlorku sodu i 0,05 M chlorku wapnia i doprowadzając roztwór do pH 7,0 ostrożnym dośnaniem (np. odmiareczkowaniem) 0,1 M wodnego roztworu wodorotlenku sodu.

Przykład II. Do roztworu 0,50 g estru metylowego kwasu (d,1)-9 a, 11 a, 15 a-tróhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 1) o następujących stałych fizycznych:

widmo UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 220, 265, 271, 278 nm ($\log \epsilon$ 3,99, 3,11, 3,23, 3,16) (ϵ 9792, 1284, 1710, 1437),

widmo NMR H-1 δ^{CDCl_3} 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,89 (m, 1H, H-11), 3,92 (d, 2H, H-16, J-6), 4,20 (m, 1H, H-9), 4,46 (m, 1H, H-15), 5,11 (m, 2H, H-4,6), 5,62 (m, 2H, H-13,14), 6,8—7,0 (m, 3H, aromatyczne-H),

widmo NMR ¹³C δ (ppm) 23,83, 24,06 (C-13), 27,15 (C-7), 33,222 (C-2), 42,59, 42,72 (C-10), 49,51, 49,77 (C-8), 51,72 (OCH₃), 55,79 (C-12), 71,07 (C-15), 71,85 (C-16), 72,40 72,53 (C-9), 77,70 (C-11), 89,92, 90,15 (C-6), 90,96 (C-4), 114,82 (C-18), 121,33 (C-20), 129,68 (C-19), 130,36 (C-14), 135,14 (C-13), 158,71 (C-17), 173,80, 173,89 (C-1), 204,32 (C-5),

widmo masowe m/e 402 (M⁺). oraz 0,45 g imidazolu w 10 ml suchego dwumetyloformamidu dodaje się w temperaturze —25°C, przy mieszaniu, 0,50 g chlorku III-rz.-butylodwumetylosililu. Roztwór reakcyjny miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze —30 do —20°C i dodaje 250 ml eteru dwuetylowego, a eterowy roztwór przemywa dwiema 50 ml porcjami wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując ester metylowy kwasu (d,1)-9 a-hydroksy-11 a, 15 a-bis-III-rz.-butylodwumetylosililoksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 2) i małą ilość analogów trój- i mono-III-rz.-butylodwumetylowych tego związku.

Surową mieszaninę reakcyjną poddaje się chromatografii na kolumnie z 100 g żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną octan etylu-heksan (15 : 85), otrzymując ester metylowy kwasu (d,1)-9 a-hydroksy-11 a, 15 a-bis-III-rz.-butylodwumetylosililoksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 2) o następujących stałych fizycznych:

widmo NMR H-1 δ^{CDCl_3} 0,85 (s, 9H, OSiC(CH₃)₂ III-rz.-butyl), 0,89 (s, 9H, OSiC(CH₃)₂ III-rz.-butyl), 3,62 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (d, 2H, H-16, J-16), 3,95 (m, 1H, H-11), 4,17 (m, 1H, H-9), 4,47 (m, 1H, H-15), 5,14 (m, 2H, H-4,6), 6,78—7,0 (m, 3H, aromatyczne-H), 7,15—7,35 (m, 2H, aromatyczne-H)

widmo masowe m/e 645 (M⁺ - C₄H₉).

Fracje chromatograficzne z bardziej polarnym związkiem monosililowym i mniej polarnym związkiem trójsililowym można ponownie przeprowadzić w wyjściowy triol o wzorze 1, dla dalszej konwersji w związki o wzorze 2. W tym celu stosuje się np. następującą procedurę hydrolizy: Roztwór 0,2 —1,0 g mono- i trójsililowych analogów związku o wzorze 2 w 250 ml kwasu octowego i wody (65/35, objętościowo), miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 15—20 godzin. Pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie przez próżniową destylację azeotropową, odpędza się kwas octowy i wodę, stosując w tym celu 100 ml toluenu. Zreagowany triol o wzorze 1 można następnie bezpośrednio przeprowadzić w pochodną 11a, 15a-bis-III-rz.-butylodwumetylosililoksy (o wzorze 2, jak wyżej opisano).

W podobny sposób można również inne estry o wzorze 1 przeprowadzać w odpowiednie estry związków 11a, 15a-bis-III-rz.-butylodwumetylosililoksy o wzorze 2.

Przykład III. 0,77 g bezwodnego trójtlenku chromu dodaje się do mieszanego roztworu 1,5 ml suchej pirydyny w 20 ml suchego dwuchlorometanu, całość miesza się w atmosferze suchego azotu, w temperaturze 20°C, w ciągu 15 minut, po czym dodaje się roztwór 305 mg estru metylowego kwasu (d,1)-9a-hydroksy-11a, 15a-bis-III-rz.-butylodwumetylosililoksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 2) w 10 ml suchego dwuchlorometanu i całość miesza w ciągu 30 minut w temperaturze 20°C. Roztwór dekantuje się z nad pozostałości, a pozostałość przemywa dwiema 200 ml porcjami eteru dwuetylowego. Organiczne roztwory łączy się, przemywa kolejno trzema 50 ml porcjami wody i suszy

nad bezwodnym siarczanem sodu. Odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem daje oleistą pozostałość, którą poddaje się chromatografii na kolumnie z żelalem krzemionkowym, eluuje mieszaninę octan etylu-heksan (15 : 85). Otrzymuje się ester metylowy kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-bis-III-rz.-butylometylosililoksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 3) o następujących stałych fizycznych:

widmo U.V. λ_{max} MeOH 220, 245, 263, 270, 277 nm (log ϵ , 4,04, 3,34, 3,30, 3,33, 3,21) (ϵ 11089, 2191, 1997, 2116 1639),

widmo NMR δ TMS CDCl_3 0,86 (s, 9H, OSi(CH₃)₂ III-rz.-butyl), 0,89 (s, 9H, OSi(CH₃)₂ III-rz.-butyl), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (d, 2H, H-16, j-6), 4,08 (q, 1H, H-11, j-8), 4,54 (m, 1H, H-15), 5,09 (m, 2H, H-4,6), 5,71 (m, 2H, H-13,14), 6,78—7,0 (m, 3H, aromatyczne-H), 7,15—7,35 (m, 2H, aromatyczne-H)

widmo masowe m/e 628 (M⁺).

W podobny sposób można również inne, analogiczne związki wyjściowe o wzorze 2 przeprowadzać w odpowiednie estry związków 9-keto-11a, 15a-bis-III-rz.-butylodwumetylosililoksyowych o wzorze 3.

Przykład IV. Roztwór 230 mg estru metylowego kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-bis-III-rz.-butylodwumetylosililoksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 3) w 260 ml kwasu octowego, zawierającego 140 ml wody miesza się w temperaturze 20—25°C, w ciągu 15—20 godzin. Pod zmniejszonym ciśnieniem z następną azeotropową destylacją, odpędza się kwas octowy-wodę, stosując w tym celu 100 ml toluenu. Oleistą pozostałość poddaje się chromatografii na kolumnie z żelalem krzemionkowym, eluując mieszaninę octan etylu-heksan (25+75 : 100÷0), otrzymuje się ester metylowy kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 4) o następujących stałych fizycznych:

widmo UV λ_{max} MeOH 220, 265, 271, 277 nm (log ϵ 4,01, 3,14, 3,24, 3,16) (ϵ 10218, 1388, 1732, 1440)

widmo NMR δ TMS CDCl_3 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,85—4,2 (m, 3H, H-11, 16), 4,55 (m, 1H, H-15), 5,07 (m, 2H, H-13,14), 6,8—7,05 (m, 3H, aromatyczne-H), 7,15—7,38 (m, 3H, aromatyczne-H),

widmo masowe m/e 400 (M⁺).

W podobny sposób można również inne, analogiczne związki wyjściowe o wzorze 3 przeprowadzić w odpowiednie estry związków 9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy o wzorze 4.

Przykład V. 50 mg estru metylowego kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związku o wzorze 4) miesza się z 20 ml preparatu lipazy pankreatynowej (przykład I), w temperaturze pokojowej. Mieszaninę emulguje się przez sonikację w ciągu 15 minut, a następnie w ciągu 30 minut miesza się w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę wylewa się do 125 ml acetonu, przesącza i odparowuje, a pozostałość ekstrahuje czterema 25 ml porcjami octanu etylu. Ekstrakty łączy się i zateża przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Koncentrat poddaje się chromatografii na cienkowarstwowych płytkach z żelalem krzemionkowym, w układzie chloroform-metanol

(1 : 1 — objętościowo). Produkt eluuje się z żelu krzemionkowego mieszaniną octan etylu-metanol (3 : 1 — objętościowo). Po odsączeniu i odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymuje się kwas (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowy-4, 5, 13 (związek o wzorze 5), w postaci oleju, o następujących stałych fizycznych:

widmo NMR C-13 δ (ppm): 179,69 (C-1), 32,67 (C-2), 23,50 (C-3), 90,48 90,80 (C-4), 204,71, 204,58 (C-5), 89,60 (C-6), 26,72, 26,33 (C-7), 54,32 (C-8), 214,24, 213,88 (C-9), 46,03 (C-10), 71,49 (C-11), 53,45, 53,25 (C-12), 133,26 (C-13), 129,78 (C-14), 70,87 (C-15), 72,20 72,07 (C-16), 158,45 (C-17), 114,82 (C-18), 121,62 (C-20).

W podobny sposób można również inne, analogiczne estry o wzorze 4 przeprowadzać w wolny kwas 9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy o wzorze 5.

Przykład VI. Do roztworu 92 mg kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 5) w 10 ml metanolu dodaje się 1,0 molowego równoważnika 0,2 N roztworu wodorowęglanu sodu, po czym miesza całość w ciągu godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się do sucha, otrzymując sól sodową kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego (związek o wzorze 5a).

Stosując zamiast wodorowęglanu sodu 1,0 równoważnika molowego wodorowęglanu potasu (w postaci 0,1 n roztworu), otrzymuje się sól potasową kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 5a).

Przykład VII. Do roztworu 20 mg kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 5) w 5 ml metanolu dodaje się mieszaninę 1 ml stężonego roztworu wodorotlenku amonu i 2 ml metanolu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i odparowuje do sucha, otrzymując sól amonową kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 5a).

Stosując zamiast wodorotlenku amonu dwumetyloaminę, dwuetyloaminę lub dwupropyloaminę, otrzymuje się odpowiednie sole kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13.

Przykład VIII. Do mieszaniny 30,6 mg prokainy (1,0 równoważnika molowego) i 1,5 ml wodnego metanolu dodaje się 50 mg kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 5) w 10 ml metanolu i całość miesza w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, otrzymując prokainową sól kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 5a).

W podobny sposób otrzymuje się sole z lizyną, kofeiną, trometaminą i arginina oraz sole z prokainą, lizyną, kofeiną, trometaminą i arginina kwasu otrzymanego w przykładzie V, (związek o wzorze 5a).

Przykład IX. Do roztworu 100 mg kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-trans-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzo-

11

rze 5) w 5 ml eteru dodaje się 1 ml eterowego roztworu dwuazometanu i mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze pokojowej przez 10 minut. Rozpuszczalniki oraz nadmiar reagentów usuwa się na drodze destylacji próżniowej, a pozostałość oczyszcza się metodą chromatografii cienkowarstwowej otrzymując ester metylowy kwasu (d,1)-9-keto-11a, 15a-dwuhydroksy-16-fenoksy-17, 18, 19,-20-tetranorprosta-trens-trienowego-4, 5, 13 (związek o wzorze 5a) o następujących stałych fizycznych:

widmo VV λ MeOH: 220, 265, 271, 277 nm ($\log \epsilon$ 4,01, 3,14, 3,24, 3,16) (ϵ 10218, 1388, 1732, 1440),
 widmo NMR δ CDCl₃: 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,85—4,2

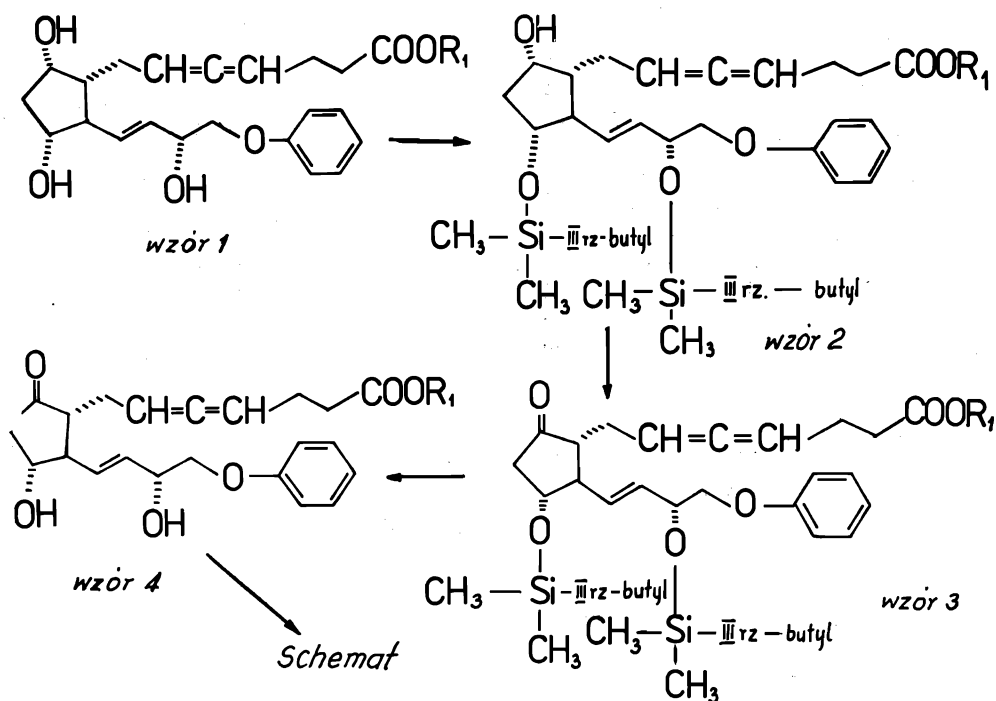
12

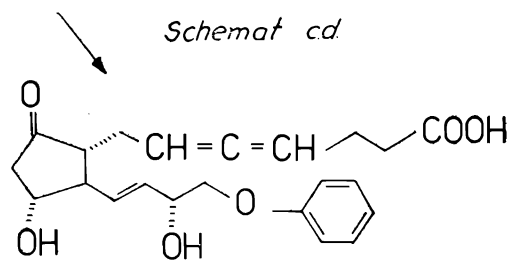
(m, 3H, H-11, 16), 4,55 (m, 1H, H-15), 5,07 (m, 2H, H-13,14), 6,8—7,05 (m, 3H, H-aromatyczny), 7,15—7,38 (m, 3H, H-aromatyczny),
 widmo masowe m/e 400 (M⁺).

5

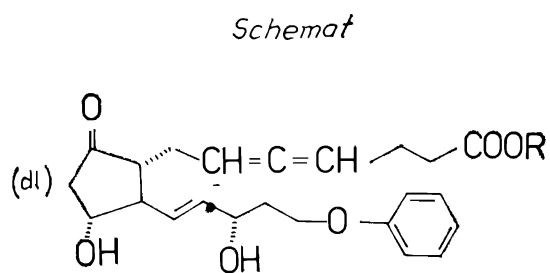
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu (d,1)-9-keto-prostatrienowego o wzorze 5a, w którym R oznacza niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub kation, znamienny tym, że związek o wzorze 5 poddaje się reakcji z dwuazoalkanem o 1—4 atomach węgla lub z zasadą o pożądanym kationie otrzymując odpowiedni ester lub sól.

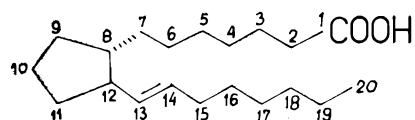




wzór 5



wzór 5a



wzór 6