



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.12.73 (P. 188509)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.75

Opis patentowy opublikowano: 17.04.1979



Int. Cl.²
C07C 177/00

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych ω -pentanorprostaglandyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych analogów naturalnych prostaglandyn, w szczególności nowych 15-podstawionych ω -pentanorprostaglandyn z serii PGF.

Prostaglandyny są nienasyconymi kwasami tłuszczowymi o 20 atomach węgla wykazującymi działanie fizjologiczne. Wiele prostaglandyn serii E i F stosowanych jako środki wywołujące poród u ssaków znanych jest z literatury patentowej np. z belgijskiego opisu patentowego nr 754 158 i z opisu patentowego RFN nr 2 024 641, PGF₁, F₂ i F₃ stosowane są do regulacji cyklu rozrodczości, a znane są z opisu patentowego Południowej Afryki nr 69/6089. Wykazano, że w wyniku zastosowania PGF₂ α występuje liza ciałka żółtego (Labhsetwar, Nature, 230, 528, 1971) i od tego czasu prostaglandyny są stosowane do regulacji płodności w tych przypadkach, kiedy nie jest potrzebne pobudzenie mięśni gładkich.

Obecnie wiadomo, że takie właściwości fizjologiczne prostaglandyn trwają in vivo tylko w krótkim okresie czasu. Konkretnie doświadczenia wykazały, że powodem szybkiego spadku aktywności naturalnych prostaglandyn jest metaboliczna dezaktywacja przez β -utlenienie kwasu karboksylowego łańcucha bocznego oraz utlenienie grupy 15- α -hydroksylowej (Anggard i wsp., Acta Physiol. Scand., 81, 396, 1971). Wykazano, że wprowadzenie do cząsteczki prostaglandyny grupy 15-alkilowej powoduje zwiększenie czasu działania, ponieważ za-

2

bezpiecza przed utlenieniem grupy C-15-hydroksylowej (Yankee i Bundy, J.A.C.S., 94, 3651, 1972; Kirtton i Forbes, Prostaglandins, 1, 319, 1972).

Postanowiono zatem wykonać syntezę analogów naturalnych prostaglandyn, które miałyby właściwości fizjologiczne odpowiadające związkom naturalnym, a przy tym odznaczałyby się większą selektywnością i dłuższym czasem działania. Zwiększenie selektywności pozwoliłoby uniknąć poważnych skutków ubocznych, zwłaszcza żołądkowo-jelitowych występujących wyraźnie w czasie systematycznego podawania pacjentom naturalnych prostaglandyn (Lancet, 536, 1971).

Sposobem według wynalazku otrzymuje się nowe ω -pentanorprostaglandyny oraz ich epimery w pozycji C-15 o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę cykloalkilową o 3—10 atomach węgla, grupę adamantylową-1, norbornylową-2, /1,2,3,4-czterowodoronaftylową-2, przy czym grupy te są racemiczne lub optycznie czynne, grupę indanylową-2 ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę od 0 do 5, W oznacza wiązanie pojedyncze lub wiązanie podwójne cis, Z oznacza wiązanie pojedyncze lub wiązanie podwójne trans, M oznacza grupę o wzorze 7 lub grupę o wzorze 8, X oznacza grupę o wzorze —COOR', w którym R' oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, grupę

aralkilową o 7—9 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—8 atomach węgla, grupę α - lub β -naftylową, grupę indanylową-5, grupę fenylową ewentualnie podstawioną jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub grupa fenylova, albo X oznacza grupę tetrazoilową-5, grupę o wzorze —CONHR¹, w którym R¹ oznacza grupę alkanoilową o 2—10 atomach węgla, grupę cykloalkanoilową o 4—8 atomach węgla, ewentualnie podstawioną grupę aroilową o 7—11 atomach węgla, zawierającą taki podstawnik jak grupa metylowa, atom chlorowca lub grupa metoksylowa, albo R² oznacza grupę alkilosulfonylową o 1—7 atomach węgla lub grupę arylosulfonylową ewentualnie podstawioną grupę metylową, atomem chlorowca lub grupą metoksylową, ewentualnie w postaci estrów alkanoilowych, formyloowych lub benzoilowych wolnych grup hydroksylowych w pozycjach C-9, C-11 i C-15 i dopuszczalnych farmaceutycznie soli tych związków o wzorze 1, w którym X oznacza grupę —COOH.

Określenie „niższa grupa alkilowa” oznacza grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla.

Sposób według wynalazku polega na poddaniu związku o wzorze 2, w którym A, R, n, W, Z i X mają wyżej podane znaczenie, reakcji ze środkiem redukującym.

Analogi prostaglandyny serii jeden i serii zero otrzymuje się gdy substancjami wyjściowymi są estry o wzorach 3, 4, 5 i 6, przy czym analogi prostaglandyn oraz ich estry acyluje się przy węglu w pozycji 11 i 15 działaniem czynników acylujących, a mianowicie bezwodników kwasów karboksylowych lub chlorków tych kwasów. Pochodne oksyformylowe otrzymuje się działaniem mieszanego bezwodnika mrówkowoocetowego. Analogi prostaglandyn C-9, C-11 i C-15 acyloksylowe oraz ich estrów otrzymuje się tymi samymi sposobami z odpowiednich prekursorów PGF.

Jeśli trzeba oczyszczać otrzymane związki za pomocą chromatografii kolumnowej, to jako nośnik stosuje się tlenek glinowy, żel krzemionkowy lub fluoracil i jako fazę rozwijającą stosuje się obojętne rozpuszczalniki np. eter, octan etylu, benzen, chloroform, chlonek metylenu, cykloheksan lub metanol.

Omówione związki występują w postaciach optycznie czynnych. Jednakże odpowiadające im mieszaniny racemiczne wykazują czynność biologiczną z uwagi na zawartość czynnych optycznie i aktywnych izomerów. Mieszaniny racemiczne otrzymuje się tymi samymi sposobami jak związki optycznie czynne z tym, że w miejsce optycznie czynnych produktów wyjściowych stosuje się związki racemiczne.

W wyniku doświadczeń przeprowadzonych in vitro i in vivo stwierdzono, że nowe analogi prostaglandyn otrzymane sposobem według wynalazku charakteryzują się selektywnym, fizjologicznym działaniem i przewyższają swymi właściwościami naturalne prostaglandyny.

Przeprowadzone doświadczenia obejmowały między innymi; badanie działania na wyizolowane mięśnie gładkie macicy świnki morskiej, jelita krę-

tęgo świnki morskiej i macicy szczurów; badanie wpływu na pobudzanie biegunki u myszy, wstrzymywanie pobudzanego histaminą skurczu oskrzelowego u świnek morskich oraz badanie wpływu na ciśnienie krwi u psów; badanie wpływu na wstrzymywanie powstawania owrzodzeń pod wpływem niepokoju u szczurów, wstrzymywanie arytmicznego rozpadu tłuszczów; wpływu na pobudzanie pracy serca, wpływu na zmniejszenie pobudzanego kolagenem lub ADP zlepiania się płytek krwi oraz badanie właściwości wywoływania poronienia u szczurów i świnek morskich związanych z procesem lizy ciała żółtego.

Wyniki powyższych doświadczeń dowodzą, że związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą mieć zastosowanie jako substancje testowe w warunkach zarówno naturalnych jak i chorobowych, przy czym należy tu uwzględnić ich działanie przeciwnadciśnieniowe, rozszerzające oskrzela, przeciwwzakrzepowe i przeciwwrzdodowe; działanie na mięśnie gładkie (jako środki zapobiegające zapłodnieniu, wywołujące poród i poronienie) i jako środki zapobiegające ciąży, ale nie wpływające na pracę mięśni gładkich lecz działające poprzez lizę ciała żółtego oraz jako środki regulujące okresy rui w hodowlanych farmach zwierzęcych.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują bardziej selektywne działanie w porównaniu z naturalnymi prostaglandynami i w wielu przypadkach charakteryzując się większą aktywnością i dłuższym czasem działania, np. 15-indanylo-2/- ω -pentanorprostaglandyna F_{2 α} wykazująca stymulujące działanie na mięśnie gładkie macicy świnki morskiej w porównaniu z PGF_{2 α} wykazuje tylko 8% aktywności stymulującej pracę jelita krętego u świnek morskich, ale jest przynajmniej 30 razy aktywniejsza od PGF_{2 α} w przypadku pobudzania poronień u szczurów.

15-podstawione- ω -pentanorprostaglandyny serii PGF_{1 α} , PGF_{2 α} i 13,14-dwuhydro PGF_{2 α} wykazują podobnie selektywne działanie stymulujące pracę mięśni gładkich.

Związkami szczególnie przydatnymi w kontroli płodności, poronień i przyspieszania porodu są: 15-indanylo-2/- ω -pentanorprostaglandyna, 15-1,2,3,4-czterohydronaftylo/- ω pentanorprostaglandyna, 15-1/5,6-dwumetyloindanylo-2/1/- ω -pentanorprostaglandyna, 17-adamantylo-1/- ω trisanorprostaglandyna i 16-adamantylo-1/- ω -tetranorprostaglandyna serii F_{2 α} wykazujące właściwości stymulujące pracę mięśni gładkich i pobudzające poronienia u szczurów oraz w tym samym czasie powodujące spadek ciśnienia krwi i zmniejszenie objawów biegunkowych; i podobnie podstawione ω -pentanorprostaglandyny serii PGF_{1 α} , PGF_{2 α} i 13,14-dwuhydro PGF_{2 α} znajdujące zastosowanie w kontroli płodności, poronień i w przyspieszaniu porodów z uwagi na ich właściwości stymulujące selektywnie pracę mięśni gładkich.

Nowe prostaglandyny posiadające w pozycji C-15 grupę β -hydroksylową na ogół są mniej aktywne, ale działają bardziej selektywnie w porównaniu z odpowiednimi epimerami α -hydroksylowymi.

Prostaglandyny zawierające grupę β -hydroksylową w pozycji C-15 są cennymi produktami, pośred-

nimi w syntezie prostaglandyn zawierających w pozycji C-15 grupę α -hydroksylową z uwagi na proces recykliczacji obejmujący utlenienie i redukcję przy węglu w pozycji C-15.

Nowe analogi prostaglandyn otrzymane sposobem według wynalazku i obejmujące prostaglandyny serii F mają cenne właściwości przeciwwzrostowe i stosowane są do regulowania okresu rui u zwierząt.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku, posiadające w pozycji C-15 niższą grupę alkilową wykazują ten sam zakres działania w porównaniu z prostaglandynami, w których R oznacza atom wodoru i z których zostały otrzymane. Ich specjalna przydatność wiąże się z faktem ich dłuższego działania w porównaniu ze związkami, w których R oznacza atom wodoru i w pewnych przypadkach są one znacznie korzystniejsze.

Analogi prostaglandyn mające grupę β -hydroksylową w pozycji C-15 i w tej samej pozycji niższą grupę alkilową wykazują podobne działanie w porównaniu z ich epimerami. W pewnych jednak przypadkach selektywność działania tych związków przewyższa inne epimery.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się w różnych formach farmaceutycznych i podaje się je tymi samymi drogami jak naturalne prostaglandyny, mianowicie: dożylnie, domięśniowo, podskórnio, doustnie i zewnątrz- lub wewnątrzowodniowo.

W celu wywołania poronienia podaje się 15-podstawioną ω -pentanorprostaglandynę w postaci tabletek lub wodnej zawiesiny, lub podaje się alkoholowy roztwór 15-*indanylo-2/- ω -pentanorprostaglandyny* w doustnych dawkach od 0,1 do 20 mg, przy czym preparat podaje się od 1 do 7 razy dziennie. Przy podaniu dopochwowo stosuje się tabletki z laktozą lub tampony impregnowane stosowanym związkiem, przy czym dawki podawane od 1 do 7 razy dziennie wynoszą od 0,1 do 20 mg jednorazowo. Przy podaniu wewnątrzowodniowo stosuje się wodne roztwory zawierające od 0,05 do 10 mg w dawce i preparat podaje się od 1 do 7 razy dziennie. Przy podaniu zewnątrzowodniowo stosuje się wodny roztwór zawierający od 0,005 do 1 mg preparatu w dawce i podaje się go od 1 do 5 razy dziennie.

15-podstawione ω -pentanorprostaglandyny otrzymane sposobem według wynalazku w celu wywołania poronienia, podaje się dożylnie w dawkach od 0,05 do 50 mg na minutę przez okres 1 do 24 godzin. W celu zsynchronizowania okresu rui u świń, owiec, krów i koni podaje się podskórnio roztwór lub zawiesinę zawierającą od 0,03 do 30 mg 15-podstawionej ω -pentanorprostaglandyny w okresie od 1 do 4 dni.

Do sporządzenia różnych form farmaceutycznych umożliwiających podawanie związków otrzymanych sposobem według wynalazku stosuje się substancje ogólnie używane do tych celów, w farmacji, mianowicie: wodę, etanol, żelatynę, laktozę, skrobię, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, gumy, glikole wieloalkilenowe, galaretowate oleje mineralne, cholesterol i inne. Jeśli zachodzi potrzeba stosowania formy farmaceutyczne

mogą zawierać dodatkowe substancje pomocnicze stosowane w farmacji, np. środki zabezpieczające, zwilżające, stabilizujące, a także związki lecznicze np. antybiotyki.

Sposób według wynalazku ilustrują następujące przykłady, w których podano nie korygowane temperatury topnienia.

Przykład I. 16-/adamantylo-1/- ω -tetranorprostaglandyna F β .

Do chłodzonego lodem roztworu 100 mg (0,233 mola) 16-/adamantylo-1/- ω -tetranorprostaglandyny E $_2$ w 10 ml bezwodnego metanolu w atmosferze azotu dodano chłodzony lodem roztwór 300 mg borowodoru sodowego w metanolu. Otrzymany roztwór mieszano w temperaturze 0°C przez 20 minut, a następnie przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, po czym dodano 2 ml wody i metanol odparowano na obrotowej wyparce próżniowej, a roztwór wodny zadano 10 ml octanu etylu, zakwaszono 10% kwasem solnym i ekstrahowano czterokrotnie 5 ml porcjami octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto 5 ml wody, 5 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku sodowego, następnie osuszano siarczanem magnezowym i odparowano. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując do elucji mieszaninę chlorku metylenu i metanolu. Otrzymano 16-/adamantylo-1/- ω -tetranorprostaglandynę F β w ilości 39 mg i 16-/adamantylo-1/- ω -tetranorprostaglandynę F $_{2\alpha}$ w ilości 49 mg.

Inne analogi prostaglandyny F β otrzymuje się podobnie, a produktami wyjściowymi są odpowiednie prekursorzy E.

Przykład II. 17-/adamantylo-1/- ω -trisanorprostaglandyna F β .

Do chłodzonego lodem roztworu 100 mg (0,225 mola) 17-/adamantylo-1/- ω -trisanorprostaglandyny E $_2$ w 10 ml bezwodnego metanolu, w atmosferze azotu, dodano ochłodzony lodem roztwór 300 mg borowodoru sodowego w metanolu, po czym mieszano przez 20 minut w temperaturze 0°C i 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Do roztworu dodano następnie 2 ml wody i odparowano metanol na obrotowej wyparce próżniowej. Do pozostałego roztworu wodnego dodano 10 ml octanu etylu, zakwaszono 10% kwasem solnym, a następnie ekstrahowano czterokrotnie 5 ml porcjami octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto 5 ml wody, następnie 5 ml solanki, po czym osuszano siarczanem magnezowym i zagęszczano na obrotowej wyparce próżniowej. Otrzymany surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując do elucji mieszaninę chlorku metylenu i metanolu. Otrzymano 17-/adamantylo-1/- ω -trisanorprostaglandynę F β w ilości 28 mg.

Inne analogi prostaglandyny F β według wynalazku otrzymuje się podobnie, a produktami wyjściowymi są odpowiednie prekursorzy E.

Przykład III. Kwas 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-/czterohydropiranyloksy-2/-16-cykloheksylo-13-trans- ω -tetranorprostenowy.

Mieszaninę 965 mg kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-/czterohydropiranyloksy-2/-16-cykloheksylo-5-

cis-13-trans- ω -tetranorprostenowego i 96 mg 5% palladu na węglu aktywowanym w 10 ml bezwodnego metanolu mieszano przez 5 godzin pod ciśnieniem wodoru wynoszącym 1 atmosferę, w temperaturze -22°C , po czym odsączono katalizator, a

przesącz odparowano. Otrzymano kwas 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-/czterohydropiranyloksy-2/-16-cykloheksylo-13-trans- ω -tetranorprostenowy.

Sposobem według niniejszego przykładu otrzymuje się inne analogi prostaglandyn serii F $_{2\alpha}$ lub F $_{2\beta}$, które przekształca się w odpowiednie analogi serii jeden.

Przykład IV. Amid kwasu N-metanosulfonylo-9 α , 11 α , 15 β -trójhydroksy-15-/2-/5,6-dwumetoksyindanylo/-13-trans- ω -pentanorprostenowego.

Roztwór 58 mg amidu kwasu N-metanosulfonylo-9 α , 11 α , 15 β -trójhydroksy-15-/2-/5,6-dwumetoksyindanylo/-5-cis-13-trans- ω -pentanorprostadienowego w 6 ml bezwodnego eteru mieszano z 448 mg (3,6 mmola) dwumetyloizopropylchlorosilanu i 36 mg (3,6 mmola) trójetyloaminy w temperaturze 25°C przez 48 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 0°C , dodano metanolu, a otrzymany roztwór przemyto wodą, osuszono siarczanem magnezowym i odparowano do sucha. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 6 ml metanolu, dodano 30 mg 5% palladu na węglu i uwodorniono w temperaturze -22°C przez 4 godziny.

Po odsączeniu katalizatora przesącz zagęszczono, otrzymany produkt hydrolizowano w 2 ml mieszaniny kwasu octowego i wody (65:35) przez 10 minut, po czym roztwór rozcieńczono wodą i ekstrahowano octanem etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką, osuszono siarczanem magnezowym i odparowano do sucha. Otrzymano w wyniku oczyszczania chromatograficznego amid kwasu N-metanosulfonylo-9 α , 11 α , 15 β -trójhydroksy-15-/2-/5,6-dwumetoksyindanylo/-13-trans- ω -pentanorprostenowego.

Inne analogi prostaglandyn serii F $_{1\alpha}$ lub F $_{1\beta}$ otrzymuje się podobnie z odpowiednich prekursorów serii F $_{2\alpha}$ lub F $_{2\beta}$.

Przykład V. Kwas 2-dekarboksy-2-/tetrazolilo-5-/9-keto-11 α , 15 α -dwuhydroksy-16-/indanylo-2/- ω -tetranorprostenowy.

Mieszaninę 120 mg kwasu 2-dekarboksy-2-/tetrazolilo-5-/9-keto-11 α , 15 α -dwuhydroksy-16-/indanylo-2/-5-cis-13-trans- ω -tetranorprostadienowego i 12 mg 5% palladu na węglu w 12 ml bezwodnego metanolu mieszano z wodorem pod ciśnieniem 1 atmosfery przez 3 godziny w temperaturze 0°C i po odsączeniu katalizatora przesącz zagęszczono.

Po oczyszczeniu za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym otrzymano kwas 2-dekarboksy-2-/tetrazolilo-5-/9-keto-11 α , 15 α -dwuhydroksy-16-/indanylo-2/- ω -tetranorprostenowy. Tym samym sposobem według wynalazku analogi prostaglandyn typu F α lub F β serii jeden, serii dwa lub serii 13, 14-dwuhydro-dwa przeprowadza się w odpowiednie analogi serii zero.

Przykład VI. Mieszaninę 150 mg kwasu 9-keto-11 α , 15 β -dwuhydroksy-16-/adamantylo-1/-5-cis-13-trans- ω -tetranorprostadienowego i 15 mg 5% palladu na węglu w 15 ml bezwodnego metanolu mieszano z wodorem pod ciśnieniem 1 atmosfery

przez 3 godziny w temperaturze 0°C i po odsączeniu katalizatora odparowano do sucha. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym i otrzymano kwas 9-keto-11 α , 15 β -dwuhydroksy-16-(adamantylo-1/- ω -tetranorprostanowy. Tym samym sposobem według wynalazku inne analogi prostaglandyn typu F α lub F β serii jeden, serii dwa lub serii 13, 14-dwuhydro-dwa przeprowadza się w odpowiednie analogi serii zero.

Przykład VII. Kwas 9-keto-11 α , 15 α -dwuhydroksy-15 β -metylo-20-cyklopentylo-5-cis-13-trans-prostadienowy.

Do roztworu 300 mg kwasu 9 α , 11 α , 15 α -dwuhydroksy-20-cyklopentylo-5-cis-13-trans-prostadienowego w 15 ml dioksanu ogrzano do temperatury 50°C , w atmosferze azotu, dodano 220 mg 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyano-1,4-benzochininy i mieszano w temperaturze $45-50^{\circ}\text{C}$ do następnego dnia, po czym ochłodzono, przesączono przez celit, a przesącz rozcieńczono chlorkiem metylenu, przemyto solanką, osuszono siarczanem magnezowym i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha.

Otrzymany surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym i otrzymano kwas 9 α , 11 α -dwuhydroksy-15-keto-20-cyklopentylo-5-cis-13-trans-prostadienowy. Związek ten w ilości 550 mg rozpuszczono w 50 ml suchego tetrahydrofuranu, po czym dodano 6 ml 1,1,1,3,3,3-sześciometylenodwusilanu i 1 ml trójmetylochlorosilanu, po czym mieszano przez 18 godzin w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu, a następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono ksylem, przesączono a przesącz odparowano do sucha. Otrzymano trójmetylosililową pochodną kwasu 9 α , 11 α -dwuhydroksy-15-keto-20-cyklopentylo-5-cis-13-trans-prostadienowego. Do roztworu 350 mg tego związku w 35 ml bezwodnego eteru dodano kroplami 1,5 ml 3 molarnego roztworu bromku metylomagnezowego w eterze.

Po godzinnym mieszaniu roztwór wlało do 100 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku amonowego i ekstrahowano dwukrotnie eterem. Połączone ekstrakty eterowe przemyto solanką, osuszono siarczanem magnezowym i odparowano na wyparce próżniowej do sucha. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w mieszaninie kwasu octowego i wody (65:35) i po 5 godzinnym mieszaniu w temperaturze pokojowej odparowano do sucha. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym i otrzymano kwas epi 9 α , 11 α , 15 β -trójhydroksy-15 α -metylo-20-cyklopentylo-5-cis-13-trans- ω -prostadienowy i kwas 9 α , 11 α , 15 α -trójhydroksy-15 β -metylo-20-cyklopentylo-5-cis-13-trans-prostadienowy.

Roztwór 160 mg tego związku (0,35 mmola) w 2 ml acetonu ochłodzono do temperatury -45°C i dodano 128 mg (0,9 mmola) trójmetylosililodwuetetyloaminy, a następnie mieszano w atmosferze azotu przez 24 godziny i odparowano. Otrzymany surowy produkt rozpuszczono w 2 ml suchego metylenu i dodano 3,5 ml (0,35 mmola), 0,1 molarnego roztworu odczynnika Collinsa w chlorku metylenu. Powstały roztwór barwy czarnej mieszano przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, a na-

stepnie przesączono przez kolumnę wypełnioną żel-
lem krzemionkowym.

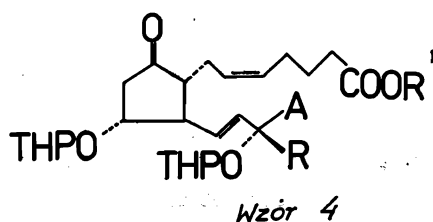
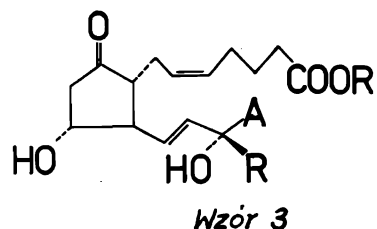
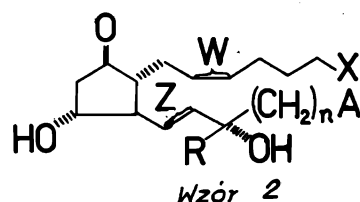
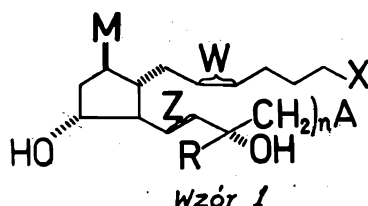
Przesącz zageszczono i bez dodatkowego oczysz-
czania otrzymany produkt rozpuszczono w 2 ml
mieszaniny kwasu octowego i wody (65:35). Mie-
szano w temperaturze pokojowej przez 3 godziny
roztwór odparowano do sucha. Osad oczyszczono
za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu
krzemionkowym i otrzymano kwas 9-keto-11 α , 15 α -
dwuhydroksy-15 β -metylo- 20 -cyklopentylo-5-cis-
-13-trans-prostadienowy.

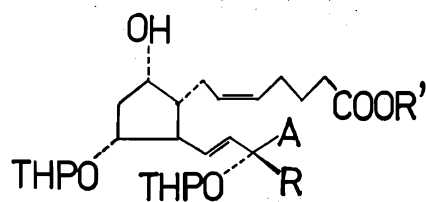
Inne analogi prostaglandyn zawierające niższą
grupę alkilową w pozycji C-15 otrzymano tym sa-
mym sposobem przez podstawienie odpowiednich
związków niższą grupą alkilową i przez podsta-
wienie odpowiednich prostaglandyn serii F.

Zastrzeżenie patentowe

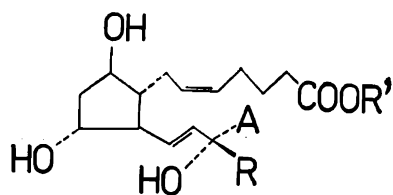
Sposób wytwarzania nowych ω -pentanonprostag-
landyn oraz ich epimerów w pozycji C-15 o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę cykloalkilową o 3—10 atomach węgla, grupę adamantylo-
wą-1, norbornylo-2, (1,2,3,4-czterowodoronaftylową)-2, przy czym grupy te są racemiczne lub optycznie czynne, grupę indanylo-2, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbą od 0 do 5, W ozna-
cza wiązanie pojedyncze lub wiązanie podwójne

cis, Z oznacza wiązanie pojedyncze lub wiązanie podwójne trans, M oznacza grupę o wzorze 7 lub grupę o wzorze 8, X oznacza grupę o wzorze -COOR', w którym R' oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, grupę aralkilową o 7—9 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—8 atomach węgla, grupę α - lub β -naftylo-
wą, grupę indanylo-5, grupę fenylo- ewentualnie podstawioną jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub grupa fenylo-
wa, albo X oznacza grupę tetrazoilo-5, grupę o wzorze -CONHR'', w którym R'' oznacza grupę alkanoi-
lową o 2—10 atomach węgla, grupę cykloalkanoi-
lową o 4—8 atomach węgla, ewentualnie podsta-
wioną grupę aroilo- o 7—11 atomach węgla, za-
wierającą taki podstawnik jak grupa metylowa, atom chlorowca lub grupa metoksylowa, albo R''
oznacza grupę alkilosulfonylową o 1—7 atomach węgla lub grupę arylosulfonylową ewentualnie podstawioną grupą metylową atomem chlorowca lub grupą metoksylową, ewentualnie w postaci estrów alkanoi-
lowych, formylowych lub benzoilo-
wych wolnych grup hydroksylowych w po-
zy-
cjach C-9, C-11 i C-15 i dopuszczalnych farmaceu-
tycznie soli tych związków o wzorze 1, w którym X oznacza grupę -COOH, znamien-
ny tym, że związek o wzorze 2, w którym A, R, n, W, Z i X ma-
ją wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze
środkiem redukującym i ewentualnie rozdziela się
izomery 9 α i 9 β .

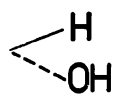




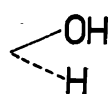
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8