

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

127 780

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.01.79 (P. 213122)

Pierwszeństwo: 31.01.78 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 08.10.79

Opis patentowy opublikowano: 20.12.1985



Int. Cl.³ C07C 177/00
C07J 1/00
C07J 5/00
//A61K 31/557
A61K 31/56

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Kureha Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha, Tokio
(Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyn o wyjątkowo zmniejszonych działaniach ubocznych i utrzymanej doskonałej aktywności fizjologicznej.

Jak wiadomo, prostaglandyny zostały znalezione w ludzkim organizmie i są cennymi czynnikami fizjologicznymi związkami, charakteryzującymi się działaniem hypotonicznym, hamowaniem wydzielania soku żołądkowego, rozszerzaniem oskrzeli, hamowaniem aglutynacji płytek krwi lub działaniem wspierającym.

Prostaglandyny skrótowo oznacza się symbolem PG. Znane dobrze prostaglandyny PGE i PGF wykazują pewną specyficzną aktywność fizjologiczną, taką jak wywoływanie skurczu macicy i zwyródnienia żółtych ciałek i są użyteczne jako środki przyspieszające poród, wywołujące poronienie w początkowym lub środkowym stadium ciąży, odklejające łożysko po porodzie i usuwające zaburzenia w miesiączkowaniu (Srit. Med. J. 4. 621 (1968), Amer. N. Y. Acad. Sci., 180, 456 (1970)).

Można się także spodziewać wpływu prostaglandyn na cykl rozwoju płciowego u ssaków płci żeńskiej, wywoływania poronień i działania antykoncepcyjnego.

Jednak użyteczne prostaglandyny podawane jako leki wywołują nudność, wymioty, biegunki oraz duże zmiany w ciśnieniu krwi, pulsie i oddechu. Mimo, że prostaglandyny mogą być użytecznymi lekami, ich stosowanie jest ograniczone tylko do

2

specjalnego typu terapii, z powodu występowania poważnych działań ubocznych.

Obecnie przeprowadzono badanie w celu odkrycia nowych pochodnych prostaglandyny o wybitnie zmniejszonych działaniach ubocznych.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyn, bardziej użyteczne do stosowania dzięki wyraźnemu zmniejszeniu działań ubocznych.

Nowe pochodne prostaglandyn są połączeniami prostaglandyn z hormonami sterydowymi, zawierającymi w pozycji 3 grupę hydroksylową, acetoksyłową, propionylooksyłową lub benzylooksyłową, =0.

Nowymi pochodnymi prostaglandyn są związki o wzorach 1 i 2, w których R oznacza atom wodoru lub grupę acetylową, Z oznacza grupę o wzorach -OR lub =0, n oznacza 1 lub 2, m oznacza 1, oraz St oznacza grupy o wzorze 3, 4, 5 lub 6, w którym R oznacza atom wodoru, grupę acetylową, propionyłową lub benzoilową.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyn o wzorze 1 lub 2, w którym m oznacza liczbę 1, a R, Z, n, St i R¹ mają wyżej podane znaczenie według wynalazku polega na tym, że związek wiążący o wzorze X(CH₂)_n COOH lub X(CH₂)_n COX, w których n oznacza liczbę 1 lub 2, a X oznacza atom chlorowca poddaje się reakcji z zawierającym w położeniu 17- lub 21-grupę hydroksylową hormonem sterydowym o wzorze 7, 8, 9 lub 10, w których R¹ ma wyżej podane znaczenie

i wytworzony zmodyfikowany hormon sterydowy poddaje się reakcji z prostaglandyną, solą prostaglandyny lub acetylowaną prostaglandynę o wzorze 11 lub 12.

Korzystnie jako prostaglandynę stosuje się prostaglandynę PGE₁, PGE₂, PGF_{1α} i PGF_{2α}, a jako hormon sterydowy stosuje się estradiol lub 11-dekso-kortykosteron.

W sposobie według wynalazku reakcji ze zmodyfikowanym hormonem sterydowym poddaje się sól prostaglandyny.

W celu wytwarzania połączenia prostaglandyny z hormonem sterydowym związek wiążący poddaje się najpierw reakcji z hormonem sterydowym, a następnie zmodyfikowany hormon sterydowy poddaje się reakcji z prostaglandyną lub acetylowaną prostaglandyną albo związek wiążący poddaje się najpierw reakcji z prostaglandyną lub acetylowaną prostaglandyną a następnie zmodyfikowaną prostaglandyną poddaje się reakcji z hormonem sterydowym, a jako hormon sterydowy stosuje się estradiol, estriol, testosteron, pregnen-4-ol-21-dion-3,20, kortyzon, androsteron lub progesteron.

Według wynalazku hormon sterydowy można poddać reakcji z związkiem wiążącym w rozpuszczalniku a następnie otrzymany zmodyfikowany hormon sterydowy poddaje się reakcji z solą prostaglandyny w rozpuszczalniku, korzystnie sól srebrną prostaglandyny poddaje się reakcji z zmodyfikowanym hormonem sterydowym.

W celu wytwarzania połączenia prostaglandyny z hormonem sterydowym grupę 3-hydroksylową hormonu sterydowego poddaje się reakcji korzystnie z kwasem octowym, kwasem propionowym, kwasem benzoowym lub z bezwodnikami albo halogenkami tych kwasów, w celu przekształcenia grupy hydroksylowej w grupę acetyloksylową, propionyloksylową lub benzyloksylową.

Acetylowanie produktu w sposobie według wynalazku przeprowadza się korzystnie za pomocą kwasu octowego, jego bezwodnika albo halogenku.

Typowe pochodne prostaglandyny o wzorach 1 i 2 można opisać jako połączenia odpowiednich grup o wzorze 3, 4, wzorze 5 lub wzorze 6.

Pochodne prostaglandyny o wzorze 1 i 2 można wytwarzać stosując jako główne substraty kwas 9α, 11α, 15α-trójhidroksy-5-cis-13-trans-prostadienowy (PGF₂) i estradiol.

W sposobie według wynalazku jako prostaglandyny można stosować PGF_{1α} (wzór 14), PGF_{2α} (wzór 15), PGF_{3α} (wzór 16), PGE₁ (wzór 17), PGE₂ (wzór 18) i PGE₃ (wzór 19), opisane w Kagaku To Seibutsu, 15, 2, 80-88 (1977).

Związkiem wiążącym może być związek o wzorze X(CH₂)_nCOOH, w którym n jest równe 1 lub 2 a X oznacza atom chlorowca, taki jak kwas α-jednochlorooctowy, kwas α-jednobromooctowy lub kwas β-jednobromopropionowy; związek o wzorze X(CH₂)_nCOX, taki jak chlorek α-chloroacetylu lub bromek α-bromoacetylu.

Powyższe związki wiążące można stosować w znany sposób.

Pochodne prostaglandyn o wzorach 1 i 2 można otrzymywać poddając hormon sterydowy, taki jak estron, estradiol, estriol lub progesteron, albo jego po-

chodną zawierającą grupę wiążącą, reakcji z kwasem 9α, 11α, 15α-trójhidroksy-5-cis-13-trans-prostadienowym lub jego solą.

Pochodną hormonu sterydowego zawierającą grupę wiążącą można łatwo otrzymywać z reakcji hormonu sterydowego, takiego jak estradiol, z omawianym uprzednio związkiem wiążącym. Związek wiążący reaguje z grupą hydroksylową w pozycji 17 lub 21 wybranego hormonu sterydowego. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku aprotycznym, takim jak czterowodorofuran w temperaturze nie zbyt wysokiej, czasami w pokojowej lub niższej.

Prostaglandyny zwykle stosuje się w postaci soli, zwłaszcza srebrnej i można je acetylować przed poddaniem reakcji z hormonem sterydowym lub jego pochodną. Reakcję soli metalicznej prostaglandyny z pochodną hormonu sterydowego można prowadzić mieszając je w rozpuszczalniku, takim jak dwumetylosulfotlenek, bez dostępu światła. Podczas acetylowania dodawany jest bezwodnik octowy w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak pirydyna.

Proces prowadzi się w temperaturze bliskiej pokojowej, można jednak stosować temperaturę wyższą lub niższą. Otrzymany produkt można oczyszczać drogą chromatografii kolumnowej, stosując do elucji niektóre rozpuszczalniki organiczne.

Budowę otrzymywanych związków potwierdzono za pomocą widm w podczerwieni i protonowej rezonansu magnetycznego oraz analizą elementarną.

Podczas podawania omawianych prostaglandyn o wzorach 1 i 2 nie stwierdzono efektów ubocznych charakterystycznych dla PGF_{2α} ale znacznie zwiększone działanie farmakologiczne, takie jak stymulowanie kurczu macicy, poronienie, zwyrodnienie żółtych ciałek, hamowanie ognisk zakażenia. W związku z tym, nowe pochodne prostaglandyny o wzorach 1 i 2 są wyjątkowo skuteczne jako środki wywołujące poronienie, przyspieszające poród, stymulujące zapłodnianie, regulujące okresy rui, środki antykoncepcyjne i ułatwiające miesiączkowanie.

Występowanie działań ubocznych badano dla omawianych związków w następujący sposób.

Ostrą toksyczność (LD₅₀) PGFE, PGFE-4AC i PGFE-3AC oznaczano podając dożylnie 400 mg/kg związku 10 4-tygodniowym myszom płci żeńskiej, rasy ICR-JCL. Wszystkie 10 myszy przeżywało. Biorąc pod uwagę fakt, że LD₅₀ dla PGF_{2α} wynosi 56 mg/kg, jest oczywiste, że PGFE, PGFE-4AC i PGFE-3AC są związkami znacznie bardziej bezpiecznymi.

Zapis częstoskurczu i oddechu oraz elektrokardiogram dla myszy ciężarnych wykonywano przed i po podaniu PGF_{2α}, PGFE, PGFE-4AC i PGFE-3AC, stosując do tego celu biofizjogram 180-4 (4ch) produkcji firmy San-ei Sokuki K. K. Z. otrzymanych wyników bezspornie wynika, że po podaniu PGF_{2α} występują odchylenia od normy, natomiast takich odchyżeń nie obserwuje się w przypadku podawania PGFE, PGFE-4AC lub PGFE-3AC.

W wyniku przeprowadzonych testów stwierdzono więc, że PGFE, PGFE-4AC i PGFE-3AC wykazują znacznie mniejszą toksyczność i zmniejszone działanie uboczne.

Skuteczność PGFE, PGFE-4AC i PGFE-3AC w wywoływaniu poronienia badano podając je w odpowiednich dawkach ciężarnym myszom ICR-JCL. Stwierdzono, że związki te wykazują znacznie większe działanie w porównaniu z PGF_{2α}. Poronienie nie jest całkowite przy ciągłym podawaniu PGF_{2α} w ciągu 4 dni w dawce 15 Mg ($4,24 \times 10^{-3}$ mola), natomiast podając taką samą lub mniejszą dawkę PGFE, PGFE-4AC lub PGFE-3AC uzyskuje się zadowalające wyniki.

Grupy hydroksylowe w pozycjach 9, 11 i 15 PGF₂ są centrami aktywnymi i po ich zacetylowaniu związki zwykle uważa się za nieaktywne. Natomiast PGFE-4AC i PGFE-3AC, w których grupy hydroksylowe są zacetylowane, wykazują niespodziewanie znacznie lepsze działanie.

Pochodne prostaglandyn o wzorach 1 i 2 można formułować w odpowiednie postaci do iniekcji, podawania doustnego, dopochwowego lub miejscowego. Można np. sporządzić postaci stałe, takie jak tabletki, proszki, granulki i kapsułki, lub ciekłe, takie jak syrop do podawania doustnego. W przypadku postaci stałych, jako nośniki i lubrykanty można razem ze związkiem według wynalazku stosować np. skrobię, węglan wapnia i laktozę. W przypadku preparatów ciekłych do podawania doustnego, produkt według wynalazku miesza się z dopuszczalnym w farmacji nośnikiem, takim jak emulgator, środek rozpraszający, woda, alkohol, olej parafinowy lub olej z oliwek, oraz ze środkiem słodzącym i zapachowym. Można także sporządzać preparat w kapsułkach żelatynowych.

W przypadku preparatów stałych do podawania dopochwowego związek wytwarzany według wynalazku można mieszać ze stałym wyższym kwasem tłuszczowym lub wyższym alkoholem o odpowiednich temperaturach topnienia, topniejących w pochwie, oraz ewentualnie z substancją rozpraszającą o odpowiedniej lepkości. W przypadku preparatu do iniekcji, związek według wynalazku rozpuszcza się w wodzie i ewentualnie dodaje odpowiednie substancje dodatkowe, takie jak etanol, środki powierzchniowo czynne, emulgatory, stabilizatory, regulatory pH i substancje odżywcze.

Stężenie związku wytwarzanego sposobem według wynalazku jest korzystnie w preparatach do iniekcji wyższe niż 0,0025% wagowych a w preparatach do podawania doustnego wyższe niż 0,1% wagowego.

Związek wytwarzany sposobem według wynalazku podaje się kobiecie ciężarnej w dawce wynoszącej 0,1–500 mg/dzień, korzystnie 0,001–50 mg/dzień. Odpowiednia dawka może być ustalona w zależności od drogi podawania i stanu kobiety ciężarnej.

Zdolność do wiązania się estradiolu i PGFE w macicy królików oznaczano badając konkurencyjność przyłączenia się do receptorów.

Estradiol oznaczony trytem (³H) inkubowano z macicą królika w celu wiązania go a następnie do układu dodawano estradiol lub PGFE i oznaczano ilość wolnego ³H-estradiolu wypieranego

przez estradiol lub PGFE. Z wyników przedstawionych na fig. 1 wynika, że zdolność wiązania PGFE z receptorem estrogenu jest taka sama jak dla estradiolu. Na fig. 1 krzywe oznaczają odpowiednio A: sam estradiol, B: sprzężenie PGF_{2α} z czynnikiem wiążącym wg wynalazku, C: sprzężenie PGF_{2α} — estradiol (bezpośrednie).

Kurcz macicy wywoływany przez leki badano w taki sam sposób jak się to praktykuje dla oksytocyny. Podawanie dożylnie szczurom 5 mcg PGF_{2α} lub 5 do 50 mcg PGFE wywołało kurcz macicy. W przypadku PGF_{2α} obserwowano zatrzymanie akcji serca, natomiast w przypadku podawania PGFE, nawet w ilości 50 Mg, nie stwierdzono żadnego działania ubocznego.

PGFE wykazuje pewne opóźnienie w rozpoczynaniu się kurczu macicy w porównaniu z samym PGF_{2α}. Oznacza to, że absorbowana selektywnie w macicy PGFE ulega hydrolizie do wolnej PGF_{2α}.

Badania nad wywoływaniem poronienia prowadzono na ciężarnych myszach ICR-JCL, podając im lek w sposób ciągły w ciągu 4 dni i badając jednocześnie działanie uboczne. Mysiom podawano dożylnie codziennie w ciągu 4 dni 0,2 ml 50% roztworu etanolu w soli fizjologicznej zawierającego 10 i 30 Mg PGFE lub 15 mcg PGF₂ (odpowiednik 30 Mg PGFE). Myszy dalej hodowano dla potwierdzenia występowania poronienia w grupie testowanej aż do momentu porodu w grupie kontrolnej, której podawano tylko roztwór etanolu w soli fizjologicznej.

Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Próba	Dawka Mg	Ilość urodzin (grupa 5 myszy)	% poronień
Kontrolna 50% roztwór etanolu w soli fizjologicznej	0	5	0
Odnosiłnik Roztwór PGF ₂	15	5	0
Związek według wynalazku	10	0	100
Roztwór PGFE	30	0	100

$$\text{Skuteczność w wywoływaniu poronienia} = \frac{\text{Ilość ciężarnych} - \text{Ilość urodzin}}{\text{Ilość ciężarnych}} \times 100$$

Działanie uboczne związków PGFE-3AC i PGFE-4AC badano w następujący sposób.

Ostrą toksyczność (LD₅₀) oraz zmiany w częstości skurczu, oddechu i pracy serca badano za pomocą biofizjografu. W teście na LD₅₀ stosowano jedną grupę 10 myszy 4-tygodniowych płci żeńskiej rasy ICR-JCL. Mysiom podawano dożylnie 0,2 ml 50% roztworu etanolu i soli fizjologicznej zawierającego związek według wynalazku w różnych dawkach,

Podawanie kontynuowano w ciągu 7 dni, po czym obliczono wartość LD_{50} metodą graficzną Lichtfiel-da-Wilcoxoną. Wszystkie myszy przeżyły i nie obserwowano żadnych odstępów od normy, nawet przy podawaniu 400 mg/kg PGFE-3AC i PGFE-4AC. Jest to dawka siedmiokrotnie wyższa od LD_{50} dla PGF_2 (56 mg/kg). Wartość LD_{50} dla związków według wynalazku jest więc zbyt wysoka by można było ją oznaczać bezpośrednio. Dowodzi to, że PGFE-3AC i PGFE-4AC wykazują bardzo niską toksyczność.

Elektrokardiogram wykonywano za pomocą bio-fizjografu 180—4(4ch) produkcji firmy San-ei Sokuki K. K., po upływie 3 minut od podania każdego preparatu, stosując myszy w szóstym dniu ciąży. Myszom podawano dożylnie 0,2 ml 50% roztworu etanolu i soli fizjologicznej zawierającego 30 Mg badanego związku. Jako odnośnik podawano 15 Mg PGF_2 . Wyniki pomiarów przedstawiono na fig. 2—5, na których na osi rzędnych podano napięcie w mV a na osi odciętych czas w sekundach. Szybkość przesuwu karty wynosiła 250 mm/sek.

Na figurze 2 przedstawiono zapis częstoskurczu, oddechu i elektrokardiogram po podaniu dożylnym 0,2 ml 50% roztworu etanolu i soli fizjologicznej.

Na figurze 3 przedstawiono zapis częstoskurczu, oddechu i elektrokardiogram po podaniu dożylnym 0,2 ml 50% roztworu etanolu i soli fizjologicznej zawierającego 15 Mg PGF_2 .

Na figurze 4 przedstawiono zapis częstoskurczu, oddechu i elektrokardiogram po podaniu dożylnym 0,2 ml 50% roztworu etanolu i soli fizjologicznej zawierającego PGFE-4AC w ilości 30 mcg.

Na figurze 5 przedstawiono zapis częstoskurczu, oddechu i elektrokardiogram po podawaniu dożylnym 0,2 ml 50% roztworu etanolu i soli fizjologicznej zawierającego 30 Mg PGFE-3AC.

Jak wynika z oznaczeń zapisy częstoskurczu i oddechu oraz elektrokardiogram po podaniu PGF_2 (fig. 3) wykazują nienormalne odchylenia od zapisów dla próby kontrolnej (fig. 2). Natomiast częstoskurcz, oddech i elektrokardiogram po podaniu PGFE-3AC lub PGFE-4AC (fig. 4 i 5) są praktycznie takie same jak przy próbie kontrolnej. Jak z tego wynika, PGFE-3AC i PGFE-4AC są cennymi lekami, gdyż nie wywołują one żadnych odchyleń od normy. Podobnie zachowują się inne pochodne prostaglandyn według wynalazku.

W teście na skuteczność w wywoływaniu poronień w porównaniu z PGF_2 , grupie 5 myszy ICR-JCL w szóstym dniu ciąży podawano raz dziennie w ciągu 4 dni dożylnie i podskórnie 0,2 ml 50% roztworu etanolu w soli fizjologicznej zawierającego taką samą dawkę PGFE-3AC, PGFE-4AC lub PGF_2 . Myszy dalej hodowano dla potwierdzenia wystąpienia poronienia w grupie testowanej aż do momentu porodu w grupie kontrolnej, której podawano tylko roztwór etanolu w soli fizjologicznej.

Jak widać z wyników przedstawionych w tabelach 2 i 3, skuteczność wywoływania poronienia przez PGFE-4AC i PGFE-3AC jest znacznie lepsza niż znanego związku PGF_2 .

Tabela 2

Test na wywoływanie poronienia podawaniem podskórnym

Próba	Dawka Mg	Ilość urodzin (grupa 5 myszy)	% poronień
Kontrolna 5% roztwór etanolu w soli fizjologicznej	0	5	0
Odnośnik PGF_2	15	5	0
PGF_2	30	4	20
Związek według wynalazku PGFE-4AC	15	0	100
PGFE-4AC	30	0	100
PGFE-3AC	15	0	100

Tabela 3

Test na wywoływanie poronienia podawaniem dożylnym

Próba	Dawka Mg	Ilość urodzin (grupa 5 myszy)	% poronień
Kontrolna 5% roztwór etanolu w soli fizjologicznej	0	5	0
Odnośnik PGF_2	2,5	5	0
PGF_2	5,0	5	0
PGF_2	15,0	4	20
Związek według wynalazku PGFE-4AC	2,5	3	40
PGFE-4AC	5,0	0	100
PGFE-3AC	1,0	4	20
PGFE-3AC	2,5	2	60
PGFE-3AC	5,0	0	100

W podobny sposób testowano inne pochodne prostaglandyny według wynalazku na zdolność wywoływania poronienia. Związki według wynalazku rozpuszczano w oleju z oliwek w różnych stężeniach w celu znalezienia dawki skutecznej dla wywołania poronienia (100%). 0,2 ml roztworu wstrzykiwano podskórnie grupie 5 ciężarnych myszy ICR-JCL. Po jednorazowym podaniu podskórnym 0,2 ml roztworu myszom ICR-JCL w 4 dniu ciąży, zwierzęta hodowano dalej dla potwierdzenia wystąpienia poronienia, aż do momentu porodu w grupie kontrolnej, której podawano tylko olej.

Tabela 4

Test na wywoływanie poronienia jednorazowym podawaniem podskórnym

Próba	Dawka w molach	Ilość urodzin	% poronień
Kontrolna			
Olej z oliwek	0	5	0
Oдноśnik			
PGF _{2α}	$8,5 \times 10^{-8}$	5	0
PGF _{2α}	$8,5 \times 10^{-8}$	5	0
Związek według wynalazku			
PGFE-BA	$5,6 \times 10^{-8}$	1	80
PGFE-3AC-BA	$5,6 \times 10^{-8}$	0	100
PGFE-Pr	$5,6 \times 10^{-8}$	1	80
PGE ₂ E-BA	$5,6 \times 10^{-8}$	1	80
PGE ₂ E-2AC-BA	$5,6 \times 10^{-8}$	0	100
PGE ₁ E-BA	$5,6 \times 10^{-8}$	1	80
PGE ₁ E-2AC-BA	$5,6 \times 10^{-8}$	0	100

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie estru estra-1,3,5(10)-trieno-3-hydroksy-17-oksykarbonylometylowego kwasu 9α, 11α, 15α-trójhidroksy-5-cis-13-trans-prostadienowego (PGFE) oraz soli potasowej i srebrowej kwasu 9α, 11α, 15α-trójhidroksy-5-cis-13-trans-prostadienowego (PGF_{2α}).

a) Otrzymywanie soli potasowej PGF_{2α}.

Do mieszaniny 1 ml wody i 0,1053 g ($2,97 \times 10^{-4}$ mola) PGF_{2α} oziębionej do temperatury +1 do -2°C, dodaje się powoli podczas mieszania 1 ml wodnego roztworu zawierającego 0,0205 g wodorotlenku potasowego. Całość miesza się w ciągu około jednej godziny otrzymując klarowny roztwór o pH 7,5—8,5.

b) Otrzymywanie soli srebrowej PGF_{2α}.

0,05301 azotanu srebrowego rozpuszcza się w małej ilości wody i otrzymany roztwór dodaje się bez dostępu światła do wodnego roztworu soli potasowej PGF_{2α}. Całość miesza się w ciągu 15 minut. Wytrącony biały osad soli srebrowej PGF_{2α} odsącza się, przemywa wodą i eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 0,1085 g (79,14%) białego osadu soli srebrowej. Otrzymywanie 17β-bromooctanu estra-1,3,5(10)-trienolu-3β.

Do roztworu 10 g estradiolu w 400 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się 8,8 g bezwodnej pirydyny. Roztwór oziębia się do temperatury -5 do -7°C i wkrapla się mieszaninę 74 g czterochlorku węgla i 22,5 g bromku α-bromoacetyl. Całość pozostawia się w ciągu nocy, po czym odsącza wytrącony osad i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w eterze etylowym i rekrystalizuje, otrzymując estra-1,3,5(10)-trieno-3-17β-dwubromooctan. 2 g otrzymanego produktu rozpuszcza się w 900 ml metanolu, roztwór ochładza do temperatury -5°C i wkrapla 20 ml wodnego roztworu 0,2 g węglanu potasowego. Po upływie 30 minut do roztworu dodaje się 1000 ml wody, po czym odsącza i suszy wytrącony osad. Zgodnie z analizą elemen-

tarną i widmem w podczerwieni otrzymany produkt jest 17β-bromooctanem estra-1,3,5(10)-trienolu-3β. Reakcja soli srebrowej PGF_{2α} z 17β-bromooctanem estra-1,3,5(10)-trienolu-3β.

0,1085 g ($2,35 \times 10^{-4}$ mola) soli srebrowej PGF_{2α} rozpuszcza się bez dostępu światła w 2 ml dwumetylosulfotlenku i dodaje 0,1000 g 17β-bromooctanu estra-1,3,5(10)-trienolu-3β. Całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 dni, po czym odsącza się wytrącony bromek srebra. Do przesączu dodaje się 20 ml wody i ochładza. Po odwirowaniu otrzymanej emulsji otrzymuje się białozółty oleisty produkt. Produkt ten chromatografuje się na 42 g żelu krzemionkowego, stosując do elucji mieszaninę 45:45:10 cykloheksanu, octanu etylu i etanolu. Otrzymuje się z wydajnością 68,95% oczyszczony związek PGF_{2α}E o wzorze 20, będący połączeniem PGF_{2α} i estradiolu.

Analiza elementarna:

obliczono: C—72,07, H—8,71%;

znaleziono: C—71,60, H—8,00%.

Widmo IR: 3400, 2920, 2850, 1735, 1610, 1580, 1495, 1440, 1378, 1350, 1280, 1215, 1140, 1075, 1040, 1020, 1000, 960, 920, 915, 865, 810, 780, 720 cm⁻¹.

Przykład II. Wytwarzanie estru estra-1,3,5(10)-trieno-3-acetoksy-17-oksykarbonylometylowego kwasu 9α, 11α, 15α-trójacetoksy-5-cis-13-trans-prostadienowego.

Sól potasową i srebrową PGF_{2α} oraz 17-bromooctan estra-1,3,5(10)-trienolu-3 wytwarza się w sposób podany w przykładzie I. Reakcję soli srebrowej PGF_{2α} z 17-bromooctanem estra-1,3,5(10)-trienolu-3 przeprowadza się również w sposób opisany w przykładzie I. Acylowanie połączenia PGF_{2α} z estradiolem.

Do umieszczonego w kolbie stożkowej o pojemności 10 ml roztworu 0,0290 g połączenia PGF_{2α} z estradiolem (PGFE) w 0,5 ml bezwodnej pirydyny dodaje się 0,15 ml bezwodnika octowego i całość miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45°C i otrzymuje 0,0351 g acetylowej pochodnej połączenia PGF_{2α} z estradiolem (PGFE-4AC) w postaci oleistego produktu. Strukturę otrzymanego związku o wzorze 21 potwierdza analiza elementarna i widmo w podczerwieni.

Analiza elementarna:

obliczono: C—69,06, H—7,91%;

znaleziono: C—68,8, H—8,0%.

Widmo IR: 2920, 2850, 1735, 1610, 1593, 1580, 1490, 1430, 1375, 1230, 1150, 1010, 960, 890, 865, 820, 793, 780, 750, 705, 676 cm⁻¹.

Przykład III Wytwarzanie estru estra-1,3,5(10)-trieno-3-hydroksy-17-oksykarbonylometylowego kwasu 9α, 11α, 15α-trójacetoksy-5-cis-13-trans-prostadienowego.

Do roztworu 0,1008 g PGF_{2α} w 1,0 ml bezwodnej pirydyny dodaje się 0,3 ml bezwodnika octowego i całość pozostawia w ciągu nocy. Pirydynę i bezwodnik octowy odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C a pozostałość przemywa się wodą otrzymując oleisty produkt. Do tego produktu dodaje się 2 ml wody i 3 ml etanolu

oraz 0,0186 g wodorotlenku potasowego i chłodzi wodą w ciągu jednej godziny. Do mieszaniny powyższej dodaje się roztwór 0,0515 g azotanu srebra w 2 ml wody i pozostawia w ciągu jednej godziny bez dostępu światła. Otrzymuje się 0,1140 g moli srebrowej acetylowanej PGF₂α.

0,11 g powyższej soli rozpuszcza się w 2 ml dwumetylosulfotlenku i dodaje 0,10 g 17-β-bromooctanu estra-1,3,5(10)-trienolu-3. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 48 godzin bez dostępu światła, po czym odsącza się wytrącony bromek srebrowy przez filtr G-4. Przesącz miesza się z 20 ml zimnej wody i otrzymany oleisty produkt odwirowuje się a następnie chromatografuje na 42 g żelu krzemionkowego, stosując do elucji mieszaninę 45:45:10 cykloheksanu, octanu etylu i etanolu. Otrzymuje się oczyszczony oleisty produkt, który zgodnie z analizą elementarną i widmem w podczerwieni jest związkiem o wzorze 22 (PGFE-3AC).

Analiza elementarna:

obliczono: C — 69,70, H — 8,08%;

znaleziono: C — 68,90, H — 8,0%.

Widmo IR: 3400, 2920, 2850, 1735, 1610, 1580, 1500, 1440, 1370, 1230, 1145, 1080, 1020, 960, 915, 865, 812, 790, 780, 725 cm⁻¹.

Przykład IV. Do roztworu 0,1 g ($2,17 \times 10^{-4}$ mola) soli srebrowej PGF₂α w 1 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku dodaje się bez dostępu światła w temperaturze pokojowej 0,13 g 17-β-bromooctanu-3-benzyloksy-1,3,5(10)-trienolu. Po zakończeniu reakcji oddziela się bromek srebrowy a przesącz ochładza się i miesza z wodą. Oleisty produkt oddziela się przez odwirowanie suszy w eksykatorze pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszcza w mieszaninie 45:45:10 octanu etylu, cykloheksanu i etanolu. Roztwór przepuszcza się przez kolumnę z żelalem krzemionkowym otrzymując 0,12 g (7,18%) związku PGFE-BA o wzorze 23. Wzór sumaryczny C₄₇H₆₂O₈, ciężar cząsteczkowy 770.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 73,25, H — 8,05%;

znaleziono: C — 73,01, H — 7,98%.

Widmo IR: 3400, 2920, 2840, 1735, 1600, 1580, 1490, 1450, 1418, 1380, 1350, 1260, 1208, 1170, 1145, 1078, 1060, 1020, 1000, 960, 910, 890, 874, 812, 796, 780, 698, 680, 610 cm⁻¹.

Przykład V. 21,0 mg ($2,73 \times 10^{-5}$ mola) PGFE-BA rozpuszcza się w 0,5 ml bezwodnej pirydyny i do roztworu dodaje się 0,15 ml bezwodnika octowego. Mieszaninę chłodzi się lodem i pozostawia na noc, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie 50:30 octanu etylu i cykloheksanu i przepuszcza przez kolumnę z żelalem krzemionkowym. Otrzymuje się 23,5 mg (96,31%) związku PGFE-3AC-BA o wzorze 24.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,0, H — 7,50%;

znaleziono: C — 71,2, H — 7,62%.

Widmo IR: 2920, 2850, 1735, 1600, 1580, 1490, 1450, 1425, 1370, 1240, 1170, 1145, 1078, 1060, 965, 915, 890, 705, 680 cm⁻¹.

Przykład VI. 0,1 g ($2,17 \times 10^{-4}$ mola) soli srebrowej PGF₂α rozpuszcza się w 1 ml bezwodnego

dwumetylosulfotlenku i do roztworu dodaje bez dostępu światła 0,114 g ($2,6 \times 10^{-4}$ mola) 17-β-bromooctanu 3-propionyloksy-1,3,5(10)-trienolu. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 dni. Następnie odsącza się bromek srebrowy i przesącz miesza z wodą. Oleisty produkt oddziela się za pomocą odwirowania w temperaturze pokojowej. Produkt ten rozpuszcza się w mieszaninie 45:45:10 octanu etylu, cykloheksanu i etanolu i roztwór przepuszcza przez kolumnę z żelalem krzemionkowym. Otrzymuje się 0,12 g oleistego produktu, będącego zgodnie z analizą elementarną i widmem w podczerwieni związkiem PGFE-PR o wzorze 25. Ciężar cząsteczkowy 722.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,47, H — 8,59%;

znaleziono: C — 71,30, H — 8,55%.

Widmo IR: 3400, 2920, 2840, 1735, 1600, 1590, 1580, 1490, 1430, 1373, 1230, 1150, 1010, 960, 890, 820, 793, 780, 750 cm⁻¹.

Przykład VII. Do roztworu 0,1 g ($2,17 \times 10^{-4}$ mola) soli srebrowej PGE₂ w 1 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku dodaje się 0,13 g 17-β-bromooctanu 3-benzyloksy-1,3,5(10)-trienolu. Reakcję prowadzi się w ciągu 3 dni, bez dostępu światła, po czym produkt oczyszcza się otrzymując 0,12 g oleistego związku PGE₂-E-BA o wzorze 26. Strukturę związku potwierdza analiza elementarna i widmo w podczerwieni.

Wzór sumaryczny C₄₇H₆₁O₈, ciężar cząsteczkowy 768. Analiza elementarna:

obliczono: C — 73,43, H — 7,81%;

znaleziono: C — 73,12, H — 7,89%.

Widmo IR: 3420, 3000, 2950, 2920, 2850, 1735, 1705, 1585, 1490, 1450, 1418, 1380, 1368, 1350, 1235, 1145, 1090, 1018, 965, 890, 780, 720, 700, 680 cm⁻¹.

Powtarzając postępowanie z przykładu V i stosując jako związek wyjściowy PGE₂-E-BA, przeprowadza się częściowe acetylowanie w temperaturze pokojowej, otrzymując oleisty produkt, będący zgodnie z analizą elementarną i widmem w podczerwieni związkiem PGE₂-E-2AC-BA o wzorze 27. Wzór sumaryczny: C₅₁H₆₄O₁₁, ciężar cząsteczkowy 852.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,83, H — 7,51%;

znaleziono: C — 72,03, H — 7,59%.

Widmo IR: 2950, 2920, 2850, 1735, 1705, 1583, 1490, 1448, 1415, 1381, 1368, 1350, 1235, 1143, 1090, 1020, 970, 890, 780, 720, 698, 680 cm⁻¹.

Przykład VIII. Do roztworu 0,1 g soli srebrowej PGR₁ w 1 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku dodaje się 0,13 g 17-β-bromooctanu-3-benzyloksy-1,3,5(10)-trienolu. Reakcję prowadzi się w ciągu trzech dni w pokojowej temperaturze i bez dostępu światła, po czym produkt oczyszcza się otrzymując 0,12 g bezbarwnego związku PGE₁-E-BA o wzorze 28. Strukturę związku potwierdza analiza elementarna i widmo w podczerwieni.

Wzór sumaryczny C₄₇H₆₂O₈, ciężar cząsteczkowy 770. Analiza elementarna:

obliczono: C — 73,24, H — 8,05%;

znaleziono: C — 73,12, H — 7,89%.

Widmo w podczerwieni: 3420, 3000, 2950, 2920, 2850, 1735, 1705, 1585, 1490, 1450, 1418, 1380, 1368, 1350, 1235, 1145, 1090, 1018, 965, 890, 780, 720, 700, 680 cm^{-1} .

Powtarzając postępowanie z przykładu V i stosując jako związek wyjściowy $\text{PGE}_1\text{E-BA}$, przeprowadza się częściowo acetylowanie w temperaturze pokojowej, otrzymując oleisty produkt, będący zgodnie z analizą elementarną i widmem w podczerwieni związkiem $\text{PGE}_1\text{-2AC-BA}$ o wzorze 13. Wzór sumaryczny $\text{C}_{51}\text{H}_{86}\text{O}_{11}$, ciężar cząsteczkowy 854.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,66, H — 7,73%;

znaleziono: C — 72,03, H — 7,59%.

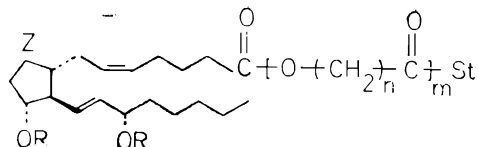
Widmo IR: 2950, 2920, 2850, 1735, 1705, 1583, 1490, 1448, 1415, 1381, 1368, 1350, 1235, 1143, 1090, 1020, 970, 890, 780, 720, 698, 680 cm^{-1} .

Zastrzeżenia patentowe

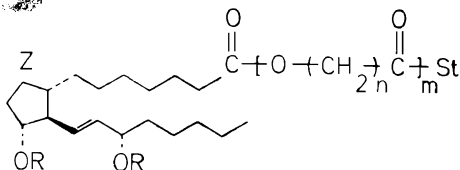
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyn będących połączeniem prostaglandyny

z hormonem sterydowym o wzorze 1 lub 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acetylową, Z oznacza grupę $-\text{OR}$ lub $=\text{O}$, n oznacza liczbę 1 lub 2, m oznacza liczbę 1, a St oznacza grupę o wzorze 3, 4, 5 lub 6, w którym R^1 oznacza atom wodoru, grupę acetylową, propionylową lub benzoilową, **znamienny tym**, że związek wiążący o wzorze $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ lub $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{COX}$, w którym n oznacza liczbę 1 lub 2, a X oznacza atom chlorowca poddaje się reakcji z zawierającym w położeniu 17- lub 21- grupę hydroksylową hormonem sterydowym o wzorze 7, 8, 9 lub 10, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie i wytworzony zmodyfikowany hormon sterydowy poddaje się reakcji z prostaglandyną, solą prostaglandyny lub acetylowaną prostaglandyną o wzorze 11 lub 12, w którym R i Z mają wyżej podane znaczenie.

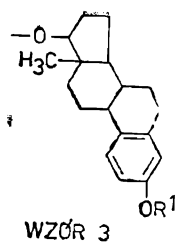
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako prostaglandynę stosuje się prostaglandynę PGE_1 , PGE_2 , $\text{PGF}_{1\alpha}$ i $\text{PGF}_{2\alpha}$, a jako hormon sterydowy stosuje się estradiol lub 11-dezoksykortykosteron.



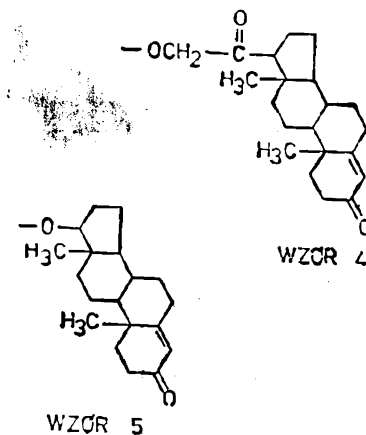
WZOR 1



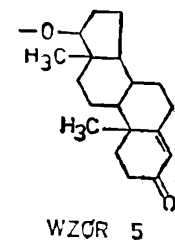
WZOR 2



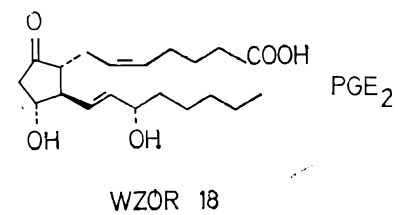
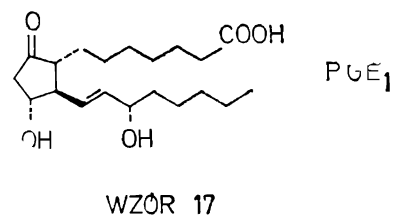
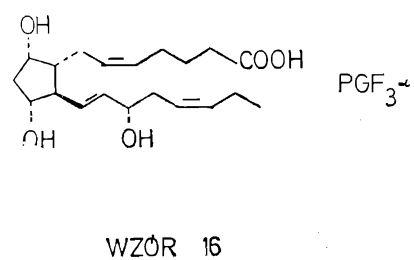
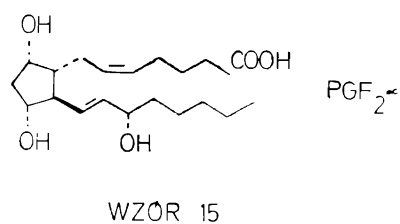
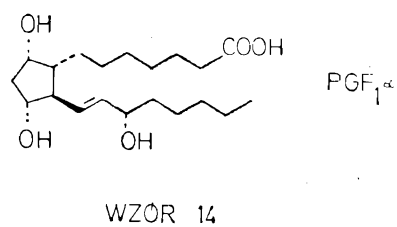
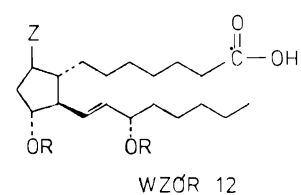
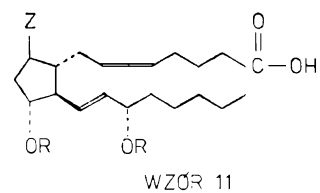
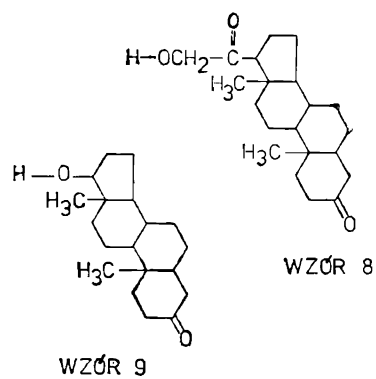
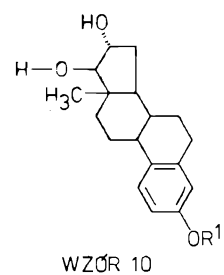
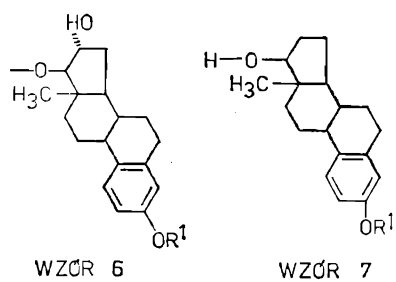
WZOR 3

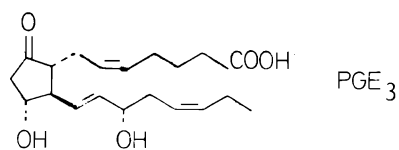


WZOR 4

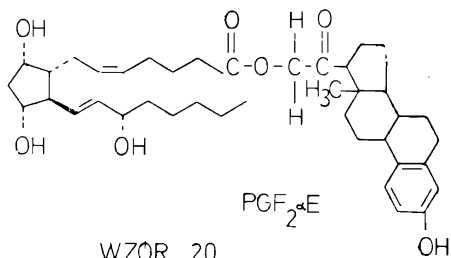


WZOR 5

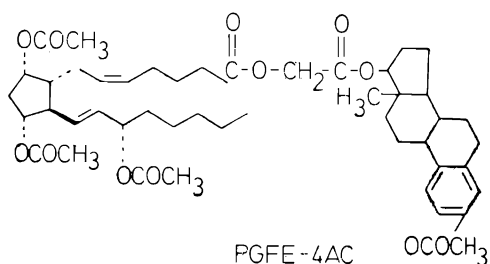




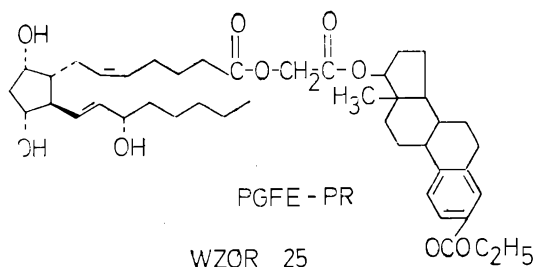
WZÖR 19



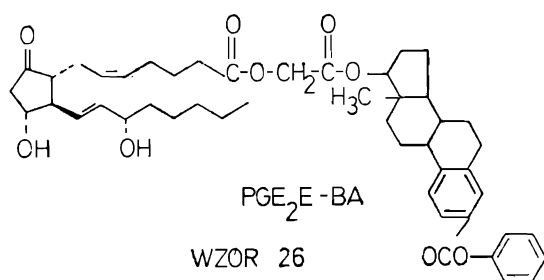
WZÖR 20



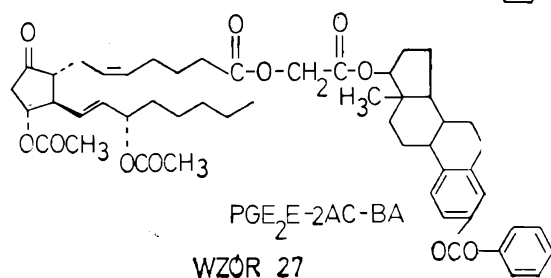
WZÖR 21



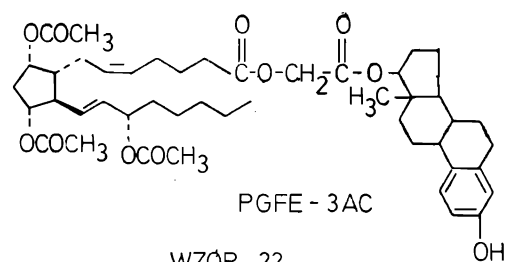
WZÖR 25



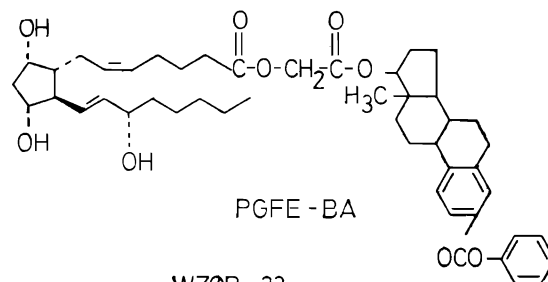
WZÖR 26



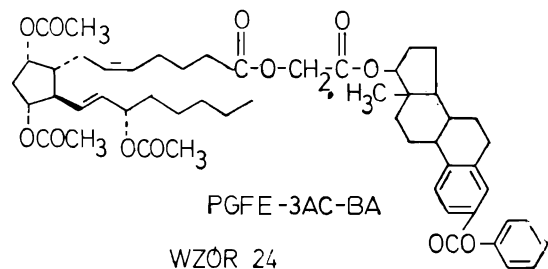
WZÖR 27



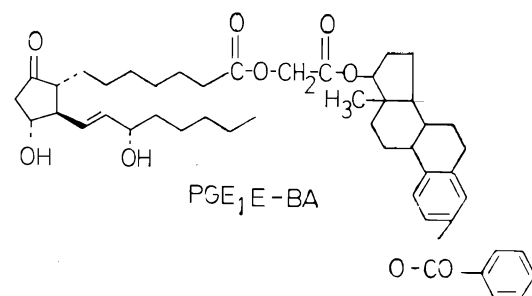
WZÖR 22



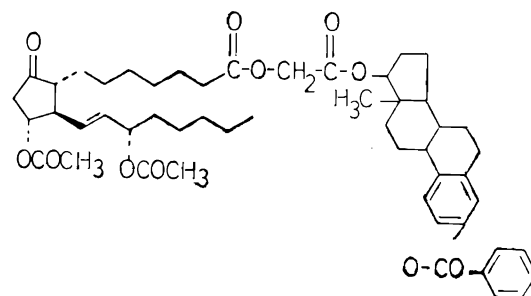
WZÖR 23



WZÖR 24



WZÖR 28



WZÖR 13

FIG. 1

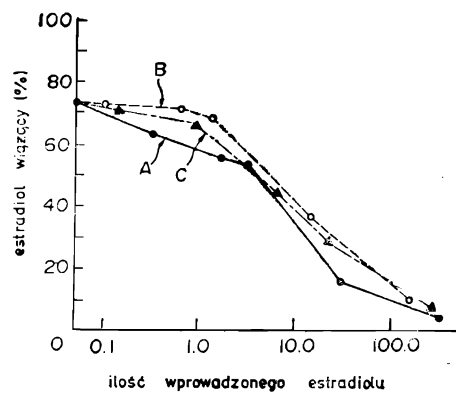


FIG. 2

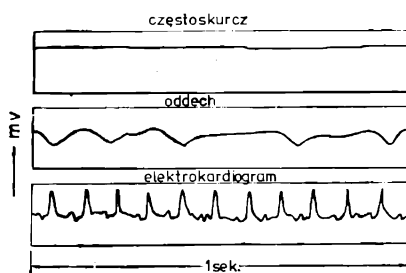


FIG. 3

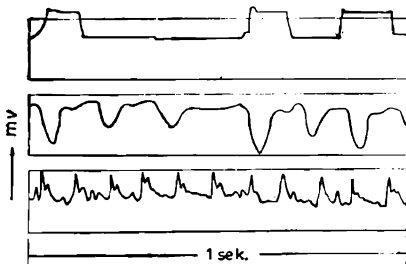


FIG. 4

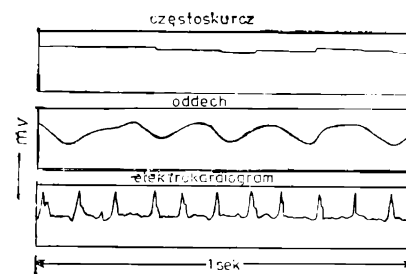


FIG. 5

