



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

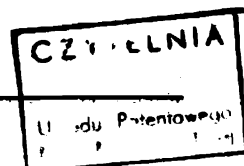
Zgłoszono: 08.12.78 (P. 211567)

Pierwszeństwo: 08.12.77 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 10.09.79

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1984

Int. Cl.⁸ C07C 35/06
C07C 49/707
//A61K 31/045
A61K 31/12



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: American Cyanamid Company, Wayne
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych prostaglandyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych prostaglandyny o wzorze 1, w którym Q oznacza grupę $-(CH_2)_f-$, gdzie f oznacza liczbę całkowitą 5 do 7, a R_{11} oznacza grupę alkilową o 3 do 7 atomach węgla, w postaci optycznie czynnej lub w postaci racemicznych mieszanin.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki można podawać różnymi drogami i w różnym celu, np. dożylnie, domięśniowo, podskórnie, doustnie, dopochwowo, doodbytniczo, dopoliczkowo, podjęzykowo, miejscowo i w postaci sterylnych wstrzyknięć o przedłużonym działaniu.

Do dożylnych iniekcji lub wlewu korzystne są sterylne zawiesiny izotoniczne. Do iniekcji podskórnej lub domięśniowej stosuje się sterylne zawiesiny związków w czynniku wodnym lub niewodnym. Do podawania doustnego lub podjęzykowego stosuje się tabletki, kapsułki i preparaty ciekłe, jak syropy, eliksiry i proste roztwory, ze zwykłymi nośnikami farmaceutycznymi. Do wprowadzania doodbytniczego lub dopochwowego stosuje się czopki, sporządzane znanymi sposobami. Do wstrzyknięć tkanekowych stosuje się sterylne tabletki lub kapsułki z kauczuku silikonowego lub inne przedmioty zawierające żądaną substancję lub impregnowane nią.

W pewnych przypadkach korzystne może być podawanie wytwarzanych sposobem według wynalazku związków w postaci kompleksów okluzyjnych z takimi substancjami, jak α -cyklodekstryna.

Prostaglandyny są rodziną ściśle zbliżonych związków, otrzymywanych z różnych tkanek zwierzęcych. Stymulują

2

one mięśnie gładkie, obniżają ciśnienie tętnicze, antagonizują wywołaną epinefryną mobilizację wolnych kwasów tłuszczowych i wywołują inne farmakologiczne i autofarmakologiczne efekty u ssaków. Patrz Bergstrom i inni, J. Biol. Chem., 238 (1963) i Horton, Experientia, 21, 113 (1965) i cytowane tam odnośniki. Wszystkie tzw. naturalne prostaglandyny są pochodnymi związku o wzorze 87. W związku tym atomy wodoru przy C-8 i C-12 są w konfiguracji trans.

5 Naturalne prostaglandyny reprezentują tylko jeden z możliwych izomerów optycznych. Wytwarzane sposobem według wynalazku związki obejmują wszystkie możliwe izomery optyczne i mieszaniny (w tym racematy) tych związków.

15 Konfigurację podstawników w cząsteczce prostaglandyny określa się jako α jeżeli leżą one poniżej płaszczyzny we wzorze 87 i określa znakiem --- , natomiast podstawniki leżące powyżej tej płaszczyzny określa się jako mające konfigurację β - i przedstawia znakiem --- .

20 Sposób według wynalazku polega na działaniu na związek o wzorze 2, w którym Q ma wyżej podane znaczenie, R oznacza atom wodoru lub zablokowaną grupę tlenową, a P oznacza ochronioną grupę wodorotlenową, związkiem litowo-miedziowym o wzorze 3, 4 lub 5, w których to wzorach R_2 oznacza grupę o wzorze 6, a P i R_{11} mają wyżej podane znaczenia, z wytworzeniem racemicznego lub optycznie czynnego związku o wzorze 7, w którym R, Q, P i R_{11} mają wyżej podane znaczenia i następnym odszczepieniu grupy ochronnej, z wytworzeniem związku o wzorze 1.

Cyklopentenony z grupowaniem hydroksyketonu, związki o wzorze 8, w którym Z oznacza grupę $-(CH_2)_g-$ lub $-CH_2CH=CH-(CH_2)_g-$, gdzie $g=2-4$, a R_3 oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, można otrzymywać różnymi sposobami, z których jeden obejmuje

przekształcenie odpowiedniego cyklopentenonu mającego funkcję karboksylanową (związek o wzorze 9), w odpowiedni analog hydroksyketonowy.

Większość kwasów cyklopentenonokarboksylowych (związków o wzorze 9) stosowanych w sposobie według wynalazku jest opisana w literaturze lub może być wytworzona sposobami analogicznymi do opisanych. Przekształcenie związku o wzorze 9 w związek o wzorze 8 jest przedstawione na schemacie 1. Przekształcenie związku, w którym $R_3=H$ i jego ochrona do reakcji addycji konjugatu są przedstawione na schematach 2 i 3.

W celu wytworzenia cyklopentenonu typu przedstawionego wzorem 13, kwas karboksylowy o wzorze 10 przeprowadza się w chlorek kwasowy o wzorze 1, tworząc wstępnie sól sodową za pomocą wodoru sodu w czterowodorofuranie (THF), a następnie działając na otrzymaną zawiesinę chlorkiem oksalilu w obecności katalitycznej ilości dwumetyloformamidu (DMF). Chlorek kwasowy o wzorze 11 rozpuszcza się w eterze i wkrapla do eterowego roztworu zawierającego 2-3 równoważników dwuazometanu, otrzymując diazoketon o wzorze 12. Diazoketon można hydrolizować do hydroksyketonu o wzorze 13 przez utrzymywanie eterowego roztworu we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną, w obecności rozcieńczonego roztworu wodnego kwasu siarkowego.

Alternatywnie, chlorek kwasowy o wzorze 11 można ogrzewać z dwoma równoważnikami 1,1,2-tris-trójmetylosililoksyetyleny (o wzorze 14) w 90-100°C, w ciągu 2 do 4 godzin, otrzymując związek o wzorze 15. Ten związek łatwo ulega hydrolizie i dekarboksylacji z wytworzeniem hydroksyketonu o wzorze 13. Reakcję przeprowadza się za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego w czterowodorofuranie (THF).

Odpowiedniej do reakcji addycji konjugatu ochrony funkcji hydroksyketonu w związku o wzorze 13 można dokonać dwoma sposobami. W jednym z nich przeprowadza się ketalizację związku za pomocą glikolu etylenowego, prowadząc reakcję w roztworze benzenowym lub toluenowym we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną z zastosowaniem nasadki Dean-Starka. Otrzymany ketal o wzorze 16 traktuje się następnie chlorkiem trójmetylosililu (TMSCl) i imidazolem w dwumetyloformamidzie (DMF), otrzymując związek o wzorze 17, który jest odpowiednio ochroniony do reakcji addycji konjugatu.

Alternatywnie, związek o wzorze 13 można ochronić działając mieszaniną 2-metoksypropenu-1 (związek o wzorze 18) i 2,2-dwumetoksypropanu (związek o wzorze 19) w benzenie, w obecności kwasowego katalizatora, jak kwas p-toluenosulfonowy, otrzymując ketal o wzorze 20, który jest odpowiednio ochroniony do reakcji addycji konjugatu,

Wytwarzanie 4-hydroksycyklopentenonów o wzorze 26, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, jest przedstawione na schemacie 3.

Reakcja hydroksykwasu o wzorze 21 z co najmniej dwoma równoważnikami chlorku dwumetylo-t-butylsililu w obecności imidazolu w dwumetyloformamidzie, w 30-40°C, daje bis-dwumetylo-t-butylsililowany związek o wzorze 22.

Grupę estru dwumetylo-t-butylsililowego można se-

lektywnie odszczepić działając mieszaniną kwasu octowego, czterowodorofuranu i wody (4:2:1), otrzymując kwas karboksylowy o wzorze 23. Chlorek kwasowy (związek o wzorze 24) otrzymuje się poprzez sól sodową, która sporządza się działając na kwas o wzorze 23 wodorkiem sodu w czterowodorofuranie. Na otrzymaną zawiesinę soli sodowej działa się chlorkiem oksalilu w obecności katalitycznej ilości dwumetyloformamidu.

Alternatywnie, chlorek kwasowy o wzorze 24 można otrzymać bezpośrednio, działając na kwas o wzorze 23 lub na ester dwumetylo-t-butylsililowy o wzorze 22 chlorkiem oksalilu w czterowodorofuranie, w obecności katalitycznej ilości dwumetyloformamidu, w 0°C. Powolne dodawanie eterowego roztworu dwóch do trzech równoważników dwuazometanu daje dwuazoketon o wzorze 25, z którego w drodze kwasowej hydrolizy otrzymuje się 4-hydroksycyklopentenon o wzorze 26 mający funkcję hydroksyketonu.

Alternatywnie, chlorek kwasowy o wzorze 24 można ogrzewać z co najmniej dwoma równoważnikami 1,1,2-tris-trójmetylosililoksyetyleny w 90-120°C, w nieobecności rozpuszczalnika, otrzymując związek o wzorze 27, który łatwo ulega hydrolizie i dekarboksylacji do 4-hydroksycyklopentenonu o wzorze 26, mającego funkcję hydroksyketonu.

Ochrony związku o wzorze 26 można dokonać działając nadmiarem mieszaniny 2-metoksypropenu-1 (związek o wzorze 18) i 2,2-dwumetoksypropanu (związek o wzorze 19) w benzenie z kwasowym katalizatorem, jak kwas p-toluenosulfonowy, otrzymując bis-ketal o wzorze 28, który jest odpowiednio ochroniony do reakcji addycji koniugatu.

Alternatywnie, obie grupy wodorotlenowe można ochronić stosując 2 równoważniki 2-metoksypropenu na równoważnik związku o wzorze 26, w obecności katalizatora, jak kwas chlorooctowy, z wytworzeniem związków jest przedstawione wzorem 27. Innymi użytecznymi grupami ochronnymi są grupa dwuwodoro-2H-piranowa, grupa eteru winylowego i podobne.

Innymi wrażliwymi na kwas grupami ochronnymi obu grup wodorotlenowych są grupy trój (niższy)alkililoksyetyleny (z chlorków sililu), trójfenylometanowa (z chlorku lub bromku trytylu)-, mono-p-metoksy-trójfenylometanowa (z chlorku lub bromku mono-p-metoksytrójfenylometylu, metoksymetylowa (z eteru chlorometylometylowego) i podobne.

Inny sposób wytwarzania 4-hydroksycyklopentenonów zawierających podwójne wiązanie cis w potencjalnym łańcuchu a związku o wzorze 43 jest przedstawiony na schemacie 4, w którym g ma wyżej podane znaczenie. Jak przedstawiono na schemacie, istnieją trzy sposoby wytwarzania ważnego związku przejściowego o wzorze 32.

Reakcja kwasu ω-bromokarboksylowego o wzorze 29 z chlorkiem oksalilu w obojętnym rozpuszczalniku, jak benzen, daje chlorek kwasowy o wzorze 30. Dodanie chlorku kwasowego w eterze do eterowego roztworu dwuazometanu (2 do 3 równoważników) daje dwuazoketon o wzorze 31, który można hydrolizować w układzie dwufazowym eteru i rozcieńczonego kwasu siarkowego do hydroksyketonu o wzorze 32.

Alternatywnie, na chlorek kwasowy o wzorze 30 można działać nadmiarem 1,1,2-tris-trójmetylosililoksyetyleny w obecności katalitycznej ilości chlorku cynowego, w nieobecności rozpuszczalnika, otrzymując związek o wzorze 33, który łatwo ulega hydrolizie i dekarboksylacji do 4-

danego hydroksyketonu o wzorze 32. Reakcję przeprowadza się za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego w czterowodorofuranie.

Alternatywny sposób wytwarzania związku o wzorze 32 obejmuje reakcję bromoolefiny o wzorze 34 z wodnym N-bromosukcynimidem (NBS) w obecności katalitycznej ilości kwasu octowego, z wytworzeniem bromohydrynu o wzorach 35 i 36.

Utlenianie mieszaniny bromohydrynu czynnikami utleniającymi, takim jak chlorochromian pirydyniowy w chlorku metylenu, daje mieszaninę bromoketonu o wzorze 36a i bromoaldehydu o wzorze 36b. Utrzymywanie we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną powyższej mieszaniny z mrówczanem sodu w metanolu daje żądany związek przejściowy o wzorze 32.

Ochrony funkcji ketonowej związku o wzorze 32 dokonuje się za pomocą glikolu etylenowego we wrzącym pod chłodnicą zwrotną toluenie, w obecności katalitycznej ilości kwasu p-toluenosulfonowego. Na ketal o wzorze 37 działa się następnie chlorkiem dwumetylo-t-butylsililu i imidazolem w dwumetyloformamidzie, otrzymując całkowicie ochroniony związek o wzorze 38. Sól fosfoniową o wzorze 39 otrzymuje się utrzymując we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną roztwór związku o wzorze 38 i trójfenylofosfiny w acetonitrylu.

Działanie na sól fosfoniową o wzorze 39 metylosulfinylometylanem sodu w dwumetylosulfotlenku daje związek fosfoniowy, który w reakcji z aldehydem o wzorze 40 daje związek o wzorze 41. Utrzymywanie we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną wodno-dioksanowego roztworu związku o wzorze 41, w obecności buforu fosforanowego (pH 5 do 6) daje cyklopentenon o wzorze 42. Działanie na ten związek chlorem i trójetyloaminą w eterze daje związek o wzorze 43, z którego w drodze hydrolizy w mieszaninie czterowodorofuranu i rozcieńczonego kwasu solnego w 50–70°C otrzymuje się żądany 4-hydroksycyklopentenon o wzorze 44, który można ochronić jak opisano na schemacie 3.

Działanie na związek o wzorze 43 chlorkiem trójmetylosililu i imidazolem w DMF daje związek o wzorze 45, który również jest odpowiednio ochroniony do reakcji addycji konjugatu.

Wytwarzanie stosowanego jako odczynnik 1,1,2-trójmetylosililoksyetyleny (związek o wzorze 14) jest przedstawione na schemacie 5. Reakcja kwasu glikolowego (wzór 46) z 1,1,1,3,3,3-sześciometylodwusilazaniem i chlorkiem trójmetylosililu w pirydynie daje bis-trójmetylosililowany kwas glikolowy (związek o wzorze 47). Dodanie związku o wzorze 47 do czterowodorofuranowego roztworu jednego równoważnika 1,1,1,3,3,3-sześciometylodwusilazanoamidku litu w –78°C daje enolan litu, który reaguje z chlorkiem trójmetylosililu z wytworzeniem żadanego odczynnika.

Wytwarzanie związków z grupy prostaglandyny o wzorze 1 jest opisane na schemacie 6, na którym Z ma wyżej podane znaczenie, R' oznacza atom wodoru, ochronioną grupę wodorotlenową, jak dwumetylometoksymetoksylowa $-(OC(CH_3)_2OCH_3)$ lub trójmetylosililoksylowa; R₃ oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową; T' oznacza grupę o wzorze 48 lub grupę $-CO-CH_2-OP$, gdzie P oznacza grupę ochronną grupy wodorotlenowej.

Jak przedstawiono na schemacie 6, na jodek winylu o wzorze 49 działa się jednym równoważnikiem n-butylolitu lub dwoma równoważnikami t-butylolitu w niskiej temperaturze, korzystnie –30 do –70°C, w obojętnym

rozpuszczalniku, np. heksanie, eterze lub toluenie, otrzymując odczynnik trans-alkenilo-litowy o wzorze 51.

Alternatywnie, odczynnik winylolitu o wzorze 51 można otrzymać działając na pochodną winnylostanylową jak związek o wzorze 50, n-butylolitem w –10 do –78°C, w eterze lub THF.

Dla wytworzenia asymetrycznego związku litowomiedziowego o wzorze 52 lub podobnego, roztwór jednego równoważnika molowego alkinu-1 miedzi (I), korzystnie pentynu-1, miedzi (I) w bezwodnym trójamidzie kwasu sześciometylofosforowego, korzystnie w ilości 1 do 5 równoważników molowych i bezwodny eter dodaje się do jednego równoważnika molowego powyższego roztworu winylolitu, oziębionego do około –78°C. Po upływie około godziny w tej temperaturze dodaje się jeden równoważnik molowy cyklopentenonu o wzorze 55. Po kilku godzinach w –78 do –20°C mieszaninę reakcyjną zadaje się wodnym roztworem chlorku amonu i w zwykły sposób wyodrębnia blokowany produkt (związek o wzorze 56).

Można również dokonać addycji 1,4 do sprzężonego układu podwójnych wiązań za pomocą asymetrycznego związku litowo-miedziowego o wzorze 54; otrzymanego z winylolitu o wzorze 51 i tiofenolanu miedzi (I). Roztwór winylolitu w eterze poddaje się w –78°C reakcji z równomolową ilością odczynnika sporządzonego przez zmieszanie, w 0 do –78°C, równomolowych ilości tiofenolanu miedzi (I) i kompleksu trójbutylofosfoniowego jodku miedzi (I). Po upływie około 30 minut związek litowo-miedziowy o wzorze 54 zadaje się cyklopentenonem o wzorze 55, jak wyżej opisano dla reakcji addycji z udziałem związku o wzorze 52.

W celu wytworzenia symetrycznego związku litowo-miedziowego o wzorze 53, jeden równoważnik molowy trójbutylofosfoniowego kompleksu jodku miedzi (I), dodaje się, w około –78°C, do dwóch równoważników molowych wyżej wspomnianego roztworu winylolitu o wzorze 51 w heksanie, oziębionego do –78°C. Po upływie około godziny w tej temperaturze, związek o wzorze 53 zadaje się cyklopentenonem o wzorze 55, jak wyżej opisano dla reakcji addycji ze związkiem o wzorze 52.

Addycja do sprzężonego układu podwójnych wiązań z użyciem odczynników miedziorganicznych jest dobrze znana, patrz np. C.J. Sih i inni, J.A.C.S., 97, 865 (1975).

Wszelkie dostępne dane wskazują, że wprowadzona funkcja $-CH=CH-R_2$ zajmuje położenie trans w stosunku do funkcji 11-hydroksy. Również w związku o wzorze 56 łańcuchy boczne przy C₈ i C₁₂ znajdują się we wzajemnym położeniu trans. Jednakże nie jest pewna konfiguracja w produkcie otrzymanym bezpośrednio z procesu z użyciem odczynnika litowo-miedziowego. Produkty te mogą mieć łańcuchy boczne w konfiguracji trans lub cis lub stanowić mieszaninę izomerów trans i cis. Znajduje to odbicie w nomenklaturze związków, które oznacza się symbolem 8E.

W celu zapewnienia konfiguracji trans związków o wzorze 56, można je poddać warunkom w jakim, według danych literaturowych, zachodzi zrównoważenie cis-8-izopropylu do mieszaniny zawierającej około 90% produktu trans. Warunki te obejmują działanie octanem potasu w wodnym metanolu w ciągu 96 godzin w temperaturze pokojowej.

Gdy T' oznacza grupę o wzorze 58, to usunięcia grupy blokującej ze związku o wzorze 56 można dokonać działając na ten związek mieszaniną kwasu octowego, czterowodorofuranu i wody (4:2:1) w 25 do 55°C.

Gdy T' oznacza grupę o wzorze 59, to związek o wzorze 56 można częściowo odblokować do ketalu działając 0,6N kwasem solnym w czterowodorofuranie w temperaturze pokojowej w ciągu 4 do 7 godzin.

W pewnych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie funkcji karboksylowej prostaglandyny w terminalną funkcję hydroksymetyloketonową, jak przedstawiono na schemacie 7, na którym Z, C₁₃—C₁₄ oznacza ugrupowanie etylenowe lub trans winylenowe R' i R₂ mają wyżej podane znaczenia.

Działanie na prostaglandynę o wzorze 60, w której grupa 11-hydroksy i grupy wodorotlenowe w łańcuchu β są ochronione odpowiednimi grupami, jak octanowa lub eter dwumetylo-t-butylosililowy, chlorkiem oksalilu w benzenie, w ciągu 2 do 5 godzin, daje chlorek kwasowy o wzorze 61, w którym R''₃ oznacza atom wodoru lub ochronioną grupę wodorotlenową. 11-ochroniony hydroksylchlorek kwasowy można otrzymać w sposób opisany na schemacie 3.

Prostaglandynę o wzorze 60 można otrzymać w reakcji addycji 1,4 związku litowo-miedziowego o wzorze 52, 53 lub 54 do odpowiednio ochronionych cyklopentenonów o wzorze 10 lub 21, jak związek o wzorze 22, sposobami przedstawionymi na schemacie 6 i opisanymi w przykładach. Dodanie chlorku kwasowego o wzorze 6 rozpущzonego w eterze, do eterowego roztworu co najmniej trzech równoważników dwuazometanu, daje dwuazoketon o wzorze 62.

Hydroliza dwuazoketonu za pomocą wodnego kwasu siarkowego i czterowodorofuranu, w około 0—55°C, daje analog hydroksymetyloketonowy o wzorze 63. Ochronną grupę octanową można usunąć przez działanie zakwaszonym metanolem, we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Ochronną grupę eteru dwumetylo-t-butylosililowego można usunąć działając wodnym kwasem solnym w czterowodorofuranie, w 25 do 60°C.

Gdy związki o wzorze 1 wytwarza się z racemicznych związków wyjściowych, to otrzymuje się dwa racematy. W odpowiednich przypadkach racematy te można oddzielić od siebie przez staranny wybór zwykłych procedur chromatograficznych.

W trudniejszych przypadkach konieczne może być zastosowanie wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej z techniką recyrkulacji (patrz G. Fallick, American Laboratory, 19—27 (sierpień 1973) i cytowane tamże odnośniki). Dodatkowa informacja dotycząca szybkiej chromatografii cieczowej i przyrządów koniecznych do jej stosowania jest dostępna z Waters Associate, Inc., Maple Street, Milford, Mass.

Możliwe jest również otrzymywanie związków o wzorze 1 w postaci optycznie czynnej, przez przeprowadzenie optycznie czynnego kwasu 4-hydroksy-penten-2-on-1-karboksylowego (związek o wzorze 64). W optycznie czynny keton o wzorze 65 z chronioną grupą hydroksylową stosując sposób zgodny ze schematem 3.

Addycja związku winylo-miedziowego do związku o wzorze 65, z następnym odblokowaniem, jak wyżej opisano na schemacie 6, daje związek o wzorze 1 w postaci optycznie czynnej. W pewnych przypadkach mogą powstawać dwa diastereoizomery, oba optycznie czynne, jednakże można je rozdzielić sposobami chromatograficznymi, jak wyżej opisane.

Na schemacie 9 przedstawiono wytwarzanie prostanoidów według Storka w J.A.C.S 97, 4 (1975) i J.A.C.S. 97, 6260 (1975).

Działanie na cyklopentenon o wzorze 66 związkiem litowomiedziowym, jak związek o wzorze 52, 53 lub 54, a następnie formaldehydem, daje analog o wzorze 67, który odwadnia się odczynnikami takimi, jak nadmiar chlorku metanosulfonylu w pirydynie, a na surowy mezylian działa dwuizopropioloetyloaminą w eterze, w ciągu nocy, otrzymując metylenocyklopentenon o wzorze 68, w którym R''₃, i R₂ mają wyżej podane znaczenia.

Dodanie metylenocyklopentanonu o wzorze 68 do roztworu odczynnika Grignarda Mg(CH₂)_fR₁, gdzie f ma wyżej podane znaczenie, a R'₁ oznacza ugrupowanie —COCH₂OH, w którym grupa wodorotlenowa jest ochroniona odpowiednią grupą blokującą, jak 2-metoksypropylo-2-keto i katalitycznej ilości Bu₃P·CuJ (Bu₃ oznacza trzeciorzędową grupę butylową) z następną łagodną hydrolizą adduktu daje związek prostanoidowy o wzorze 69, w którym f, R₃ i R'₂ mają wyżej podane znaczenia.

Wytwarzanie optycznie czynnych 4-hydroksycyklopenten-2-onów-1, jak związek o wzorze 64, jest opisane poniżej.

Racematy 4-hydroksycyklopentanonu można rozdzielać na składowe enancjomery, przedstawione wzorami 70 i 71, przez przekształcenie funkcji ketonowej za pomocą odczynnika mającego centrum optycznie czynne. Powstałą mieszaninę diastereoizomeryczną można następnie rozdzielić za pomocą frakcjonowanej krystalizacji lub chromatograficznie, ewentualnie szybką chromatografią cieczową z zastosowaniem techniki recyrkulacji. Użytecznymi odczynnikami do przekształcania optycznie czynnego ketonu są między innymi chlorowodorek kwasu 1-α-aminoksy-γ-metylobutanokarboksylowego (dający związek o wzorze 72), chlorowodorek kwasu (R)-2-aminoksy-3,3-dwumetylomasłowego i semikarbazyd 4-α-metylobenzylu. Po rozdzieleniu diastereoizomerycznych pochodnych, odtworzenie funkcji ketonowej daje indywidualne enancjomery 4-hydroksycyklopentanonu o wzorach 70 i 71.

Alternatywny sposób wytwarzania enancjomerów 4(R)-hydroksycyklopentanonu, jak przedstawiony wzorem 70, obejmuje jako etap kluczowy selektywną, mikrobiologiczną lub chemiczną redukcję trionu o wzorze 73 do 4(R)-hydroksycyklopentanodionu o wzorze 74. Znane są liczne mikroorganizmy dokonujące asymetrycznej redukcji, a jednym z najszybszych jest *Dipodascus unincleatus*. Operacji tej można dokonać również chemicznie, przez katalityczne uwodornianie w zwykły sposób (przykładowo za pomocą wodoru w metanolu, pod ciśnieniem atmosferycznym) stosując rozpuszczalny katalizator rodowy z chiralnymi ligandami fosfinowymi, jak czterofluoroboran (1,5-cyklooktadecno)-bis-(o-anizylocykloheksylometylofosfino)rodu (I) w obecności jednego równoważnika organicznej zasady, jak trójetiloamina.

Przekształcenia hydroksycyklopentanodionu o wzorze 74 w eter enolowy lub ester enolowy (związek o wzorze 75, w którym E oznacza grupę alkilową, korzystnie izopropylową; arylokarbonylową, jak benzoilowa; lub arylosulfonylową, jak 2-metylenosulfonylową) dokonuje się działając np. jodkiem izopropylu i zasadą, jak węglan potasu, we wrzącym pod chłodnicą zwrotną acetonie, w ciągu 15 do 20 godzin lub za pomocą zasady, jak trójetiloamina i 0,95 równoważnika chlorku benzoilu lub małego nadmiaru chlorku 2-metylenosulfonylu, w nieprotonotropowym rozpuszczalniku, w zakresie temperatury od około —10 do —15°C. Redukcja związku o wzorze 75 za pomocą nadmiaru bis(2-metoksyetoksy)gliino-

wodorku sodu w rozpuszczalniku, jak czterowodorofuran lub toluen, w niskiej temperaturze, jak -60 do -78°C , z następną łagodną hydrolizą kwasową (przykładowe warunki: wodny, rozcieńczony kwas solny, pH 2,5; lub kwas szczawiowy i szczawian sodu w chloroformie) w temperaturze pokojowej, w ciągu 1 do 3 godzin, daje ester 4(R)-hydroksycyklopentenonu o wzorze 76. Ester można hydrolizować do kwasu o wzorze 70.

Opis powyższych sposobów przedstawiony jest w następujących pozycjach literaturowych: C.J. Sih i inni, J.A.C.S. 95, 1676 (1973); J.B. Heather i inni, Tetrahedron Letters, 2213 (1973), R. Pappo i P.W. Collins, Tetrahedron Letters, 2627 (1972) oraz R. Pappo, P. Collins i C. Jung, Ann. N.Y. Acad. Sci., 180, 64 (1971).

Sposoby wytwarzania cyklopentanotriionów o wzorze 73 są dobrze znane. Obejmują one zwykle działanie na ester o wzorze 77 szczawianem metylu lub etylu i zasadą, jak metanolan sodu, w metanolu, a następnie rozcieńczonym kwasem solnym w wodnym metanolu, w celu dealkoksytacji przejściowego związku o wzorze 78, jak przedstawiono na schemacie 10. Patrz J. Kutsube i M. Matsui, Agr. Biol. Chem., 33, 1078 (1969); P. Collins i C.J. Jung, Israel Journal of Chemistry, 6, 839 (1968); R. Pappo, P. Collins i C. Jung, Ann. N.Y. Acad. Sci., 180, 64 (1971); C.J. Sih i inni, J.A.C.S., 95, 1676 (1973) (patrz odnośnik 7); J.B. Heather i inni, Tetrahedron Letters, 2313 (1973).

Przejściowe ketoestry o wzorze 77 można otrzymywać różnymi sposobami. Jeden z użytecznych sposobów, przedstawiony na schemacie 11, obejmuje alkilowanie soli sodowej octoocyanu etylu o wzorze 79, zwykłym sposobem, za pomocą odpowiedniego prekursora łańcucha bocznego (związek o wzorze 80, w którym X oznacza Cl, Br lub J, korzystnie Br lub J), z otrzymaniem związku o wzorze 82 z następnym dekarbetylkowaniem, z otrzymaniem związku o wzorze 81 i restryfikacją, prowadzonymi zwykłymi sposobami.

Prekursory łańcucha bocznego o wzorze 80, w którym Z oznacza $-(\text{CH}_2)_f-$ są dostępne w handlu i mogą być otrzymywane jak przedstawiono w belgijskim opisie patentowym nr. 786 215.

Możliwe jest również rozdzielanie racematów 4-hydroksycyklopentenonu o wzorze 83 metodami mikrobiologicznymi. Tak więc działanie na pochodne 4-0-alkanokarbonylowe lub arylokarbonylowe (związek o wzorze 84, w którym R_1 oznacza rodnik aryłowy lub alkilowy) racematu o wzorze 83 odpowiednim mikroorganizmem, korzystnie gatunku Saccharimycetes, np. 1375-143, powoduje preferencyjną de-0-acylację enancjomeru 4(R) z wytworzeniem związku o wzorze 71, który oddziela się od nie przereagowanego enancjomeru 4(S)-0-acylo metodami chromatograficznymi. Po rozdzieleniu, łagodna hydroliza pochodnej 4(S) o wzorze 85 daje 4(S)-hydroksycyklopentenon o wzorze 71 (patrz N.J. Marshech i M. Miyano, Biochimica et Biophysica Acta, 316, 363 (1973) — przykłady zbliżone).

Indywidualne 4-hydroksycyklopentenony o wzorach 70 i 71 można otrzymywać bezpośrednio przez selektywną mikrobiologiczną hydroksylację odpowiednich 4-niepodstawionych cyklopentenonów o wzorze 86. Przykładowo, opisano selektywną 4(R)-hydroksylację związku o wzorze 86, w którym Z oznacza $(\text{CH}_2)_6$ za pomocą Aspergillus niger ATCC 9142, patrz S. Kurozum, T. Tera i S. Ishimoto, Tetrahedron Letters, 4959 (1973). Hydroksylacji

można dokonać również za pomocą innych mikroorganizmów.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku znajdują potencjalne zastosowanie jako czynniki hipotensyjne, czynniki przeciwrzodowe, czynniki do leczenia nadmiernego wydzielania soku żołądkowego i wrzodów żołądkowych, czynniki dające ochronę przeciw wrzodotwórczemu i w inny sposób ujemnie wpływającemu na czynność żołądka działaniu różnych niesterydowych czynników przeciwzapalnych (np. indometacyny, aspiryny i fenylobutazonu), bronchodilatory, czynniki przeciwpalne, wywołujące poronienie, rozpoczęcie porodu, wywołujące miesiączkowanie, czynniki regulujące płodność, regulatory jajczkowania do stosowania w hodowli zwierząt, tj. bydła i innych zwierząt domowych oraz jako czynniki regulujące centralny układ nerwowy. Pewne spośród nowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie jako produkty przejściowe w syntezie innych nowych związków.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują niżej opisaną czynność farmakologiczną typu prostaglandyny.

Znane związki PGE, PGF α , PGF β i PGA wywołują liczne reakcje biologiczne, nawet w małej dawce. Przykładowo, PGE $_1$, PGE $_2$, PGA $_1$ i PGA $_2$ są niezwykle aktywne w wywoływaniu depresji naczyniowej i stymulacji mięśni gładkich i jako czynniki antylipolityczne.

W wielu zastosowaniach znane prostaglandyny mają niedogodnie krótki czas trwania czynności biologicznej. W przeciwieństwie do tego, korzystne analogi prostaglandyny wytwarzane sposobem według wynalazku są znacznie bardziej specyficzne w sensie czynności powodowania prostaglandyno-podobnych reakcji biologicznych i/lub mają znacznie dłuższy czas utrzymywania się czynności biologicznej.

Przykładowo, wytwarzane sposobem według wynalazku związki 11-deoksy-PGE są selektywne w tym sensie, że są co najwyżej względnie słabymi stymulantami mięśni gładkich. Dalszą zaletą nowych związków jest ich większa trwałość i możliwość dłuższego przechowywania.

Inną zaletą nowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, w porównaniu ze znanymi prostaglandynami, jest to, że związki te można efektywnie podawać doustnie, podjęzykowo, dopochwowo, dopoliczkowo lub doodbytniczo, a przy tym w zwykły sposób, to jest dożylnie, domięśniowo lub podskórnie, iniekcją lub wlewem, jak w przypadku znanych prostaglandyn. Właściwości te są korzystne, ponieważ ułatwiają utrzymywanie stałego poziomu związków w organizmie przy mniejszych dawkach i mniejszej ich liczbie i umożliwiają samoprzyjmowanie ich przez pacjentów.

PGE $_1$, PGE $_2$, PGE $_3$, dwuwodoro-PGE $_1$, PGF α , PGF β i PGA, jak również ich estry i farmakologicznie dopuszczalne sole, są niezwykle aktywne w wywoływaniu różnych reakcji biologicznych. Dla tej przyczyny związki te są użyteczne do celów farmakologicznych. Patrz, przykładowo, Bergstrom i inni, Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) i cytowane tam odnośniki. Niektórymi z reakcji biologicznych są systemowe obniżenie tętniczego ciśnienia krwi w przypadku związków PGA i PGE, mierzone np. u uszpionych (luminalem), potraktowanych pentolinium szczurów z sondami wprowadzonymi do aorty i prawej komory serca; podobnie mierzona czynność presorowa związków PGF; stymulacja mięśni gładkich, wykazana np. w próbach na skrawkach jelita krętego świnki morskiej, dwu-

nastnicy królika lub okrężnicy małpy; wzmacnianie stymulacji wywołanej przez inne stymulanty mięśni gładkich; czynność antyapolityczna, wykazana np. antagonizmem wywołanej epinefryną mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych lub inhibitowaniem samorzutnego wydzielania gliceryny z tłuszczu izolowanego z łapy szczura; hamowanie wydzielania soku żołądkowego w przypadku związków PGE, jak wykazane u psów z wydzielaniem stymulowanym pożywieniem lub infuzją histaminy; Oddziaływanie na centralny układ nerwowy; zmniejszenie przywieralności płytek krwi w przypadku PGE, jak wykazane w próbie przywieralności płytek krwi do szkła i hamowanie agregacji płytek krwi i tworzenia zakrzepu, wywołanego różnymi bodźcami fizycznymi, np. uszkodzeniem tętnicy i bodźcami biochemicznymi, np. ADP, ATP, serotoniną, trombiną i kolagenem, w przypadku związków PGE i PGA stymulacja proliferacji naskórka i keratynizacji, wykazana przy stosowaniu tych związków w hodowli odcinków skóry embrionu kurzego i szczura.

Dzięki powyższym reakcjom biologicznym, powyższe znane prostaglandyny są użyteczne w badaniu, zapobieganiu, zwalczaniu lub łagodzeniu szerokiego zakresu chorób i stanów fizjologicznych u ptaków i ssaków, również ludzi, użytecznych zwierząt domowych, okazów zoologicznych i zwierząt laboratoryjnych, np. myszy, szczurów, królików i małp.

Przykładowo, powyższe związki są użyteczne u ssaków, również człowieka, jako środki wprowadzane donosowo. W tym celu związki stosuje się w zakresie dawki od około 10 μ g do około 10 mg na ml odpowiedniego farmakologicznego nośnika ciekłego lub jako aerozol, w obu przypadkach do stosowania miejscowego.

Związki PGA, PGF α i PGE są użyteczne jako czynniki hipotensyjne, obniżające ciśnienie krwi u ssaków, również u człowieka. W tym celu związki PGF stosuje się drogą wlewu dożylnego, w dawce od około 0,01 do około 40 mg na kg wagi ciała na minutę lub w pojedynczej lub wielokrotnej dawce dziennej od około 25 do 2500 mg na kg wagi ciała. Związki PGE i PGA podaje się w drodze wlewu dożylnego, w dawce od około 0,01 do około 50 mg na kg wagi ciała na minutę lub w pojedynczej lub wielokrotnej dawce dziennej od około 25 do 2500 mg na kg wagi ciała.

Związki PGE, PGF α i PGF β można stosować zamiast oksytocyny w celu wywołania porodu u ciężarnych samic zwierząt, w tym człowieka, krów, owiec i świń w odpowiednim terminie lub w pobliżu tego terminu lub u ciężarnych zwierząt z wewnątrzmaciczną śmiercią płodu w wieku od około 20 tygodni do terminu porodu. W tym celu związek PGF wlewa się dożylnie w dawce od 0,01 do 50 mg na kg wagi ciała na minutę, do lub prawie do zakończenia drugiego stadium porodu, tj. wydalania płodu. Podobnie, związek PGE wlewa się dożylnie w dawce 0,01 o 50 mg na kg wagi ciała na minutę do lub prawie do zakończenia wydalania płodu. Związki są szczególnie użyteczne wówczas, gdy ciąża jest przenoszona o tydzień lub dłużej, a normalny poród się nie zaczął lub gdy w 12 do 60 godzin po przerwaniu błony nie zaczął się naturalny poród.

Związki PGE, PGF α i PGF β są użyteczne w regulacji cyklu reprodukcyjnego u jajczkujących samic ssaków, w tym człowieka i innych zwierząt. W tym celu przykładowo podaje się PGF $_{2\alpha}$ systemowo, w dawce w zakresie 0,01 do około 20 mg na kg wagi ciała, korzystnie w przedziale czasowym począwszy mniej więcej od jajczkowa-

nia do miesiączkowania lub bezpośrednio przed miesiączkowaniem. Podobnie, związek PGE podaje się w ten sam sposób, w dawce 0,01 do około 50 mg na kg wagi ciała. Wydalenia embrionu lub płodu dokonuje się przez podobne podanie związku w trakcie pierwszej lub drugiej trzeciej części trwania ciąży. Tak więc związki te są użyteczne jako czynniki wywołujące poronienie. Są one również użyteczne w wywoływaniu miesiączki w ciągu mniej więcej pierwszych dwóch tygodni przekroczonego terminu miesiączkowania, a więc jako czynniki antykoncepcyjne.

Związki PGE są niezwykle aktywnymi czynnikiemami stymulującymi mięśnie gładkie i zwiększającymi czynność innych znanych stymulatorów mięśni, np. czynników oksytoksycznych, jak oksytocyna i różne alkaloidy sporyszu, w tym ich pochodne i analogi. Dla tej przyczyny np. PGE $_2$ jest użyteczny w stosowaniu zamiast lub łącznie z mniejszą niż zwykła ilością tych znanych stymulatorów mięśni gładkich, np. w celu złagodzenia symptomów paraliżu jelit, powstrzymywania lub zapobiegania krwawieniu z macicy po poronieniu lub porodzie i ułatwienia wydalania łożyska oraz w trakcie porodu. W tym ostatnim celu związek PGE podaje się drogą wlewu dożylnego natychmiast po poronieniu lub porodzie, w dawce od około 0,01 do około 50 mg na kg wagi ciała na minutę, do uzyskaniażądanego efektu. Dalsze dawki wprowadza się drogą iniekcji lub wlewu, dożylnie, podskórnice lub domięśniowo, w trakcie porodu, w ilości 0,01 do 2 mg na kg wagi ciała dziennie, przy czym wielkość dawki zależy od wieku, wagi i stanu pacjenta lub zwierzęcia.

Nowe PGA, PGE i PGF β wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne również jako bronchodilatory, w leczeniu duszniczy i przewlekłego zapalenia oskrzeli. Jako takie dogodnie można je podać przez inhalację aerozolu, w dawce od około 10 μ g do około 10 mg ml farmakologicznie odpowiedniego nośnika ciekłego. W stosunku do prostaglandyn naturalnych, związki PGA i PGE wytwarzane sposobem według wynalazku mają istotną zaletę wywoływania przedłużonego efektu.

Związki PGE i PGA są również użyteczne u ssaków, również u człowieka i pewnych zwierząt użytecznych, np. psów i świń, w zmniejszaniu i regulacji nadmiernego wydzielania soków żołądkowych, a przez to ograniczania lub zapobiegania powstawaniu wrzodów żołądkowych i wrzodów układu żołądkowojelitowego oraz w przyspieszaniu leczenia istniejących wrzodów. W tym celu związki wstrzykuje się lub wlewa dożylnie, podskórnice lub domięśniowo w dawce od około 0,1 do około 500 mg na kg wagi ciała na minutę lub w sumarycznej dawce dziennej, przez iniekcję lub wlew, w zakresie od około 0,1 do około 20 mg na kg wagi ciała dziennie, przy czym dokładna dawka zależy od wieku, wagi i stanu pacjenta lub zwierzęcia oraz częstotliwości i drogi podawania.

Związki mogą być również użyteczne w stosowaniu łącznym z różnymi niesterydowymi czynnikiemami przeciwzapalnymi, jak aspiryna, fenylobutazon, indometacyna i podobne, ograniczając dobrze znane wrzodotwórcze działanie tych czynników.

Związki PGE i PGA stymulują również proliferację i keratynizację naskórka i w tym kontekście są użyteczne w promowaniu i przyspieszaniu leczenia skóry uszkodzonej np. przez oparzenie, rany, otarcie lub zabieg chirurgiczny.

Związki PGA są szczególnie użyteczne w przyspieszaniu przyjmowania się i wzrostu autoprzeszczepów skóry,

zwłaszcza małych, głębokich (Davies) przeszczepów mających pokryć obszary pozbawione skóry przez rozrost oraz w opóźnianiu odrzucania homoprzeszczepów.

W tym celu związki korzystnie podaje się miejscowo w obszarze, w którym pożądanym jest wzrost komórkowy i tworzenie się keratyny, korzystnie w postaci cieczy aerozolowej lub mikronizowanego proszku, jako izotoniczny roztwór wodny w przypadku wilgotnych okładów lub w postaci kremu lub maści, łącznie ze zwykłymi, farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami. W pewnych przypadkach, gdy nastąpiła znaczna utrata płynu, jak w przypadku rozległych oparzeń lub straty skóry spowodowanej innymi przyczynami, korzystne jest systemowe podawanie PGE, np. w drodze iniekcji lub wlewu dożylnego, oddzielnego lub łącznie ze zwykłymi wlewami krwi, osocza lub ich substytutów.

Alternatywnymi drogami podawania są podskórne lub domięśniowe w pobliżu punktu, doustne, podjęzykowe, dopoliczkowe, doodbytnicze lub dopochwowe. Dokładna dawka zależy od takich czynników, jak droga podawania oraz wiek, waga i stan pacjenta. Przykładem wilgotnego okładu do stosowania miejscowego w przypadku oparzeń skóry drugiego i/lub trzeciego stopnia na obszarze 5 do 25 cm² jest okład z izotonicznego roztworu wodnego zawierającego 1 do 500 mg/ml związku PGA lub związku PGE w stężeniu kilkakrotnie wyższym.

Szczególnie w przypadku stosowania miejscowego, powyższe prostaglandyny są użyteczne w kombinacji z antybiotykami, jak gentamycyna, neomycyna, polimiksyna β , bacytracyna, spektynomycyna i oksytetracyklina; z innymi czynnikami przeciwbakteryjnymi, jak chlorowodorek mafenide, sulfadiazyna, chlorek furazoliowy i nitrofurazon; oraz ze steroidami kortykoidowymi, jak hydrokortizon, prednizolon, metyloprednizolon i fluoroprednizolon. Powyższe czynniki stosuje się w kombinacji w stężeniu takim, jak w przypadku oddzielnego ich stosowania.

Związki PGA i ich pochodne i sole zwiększają przepływ krwi przez nerki u ssaków, przez co zwiększają objętość moczu i zawartość w nim elektrolitów. Dla tej przyczyny związki PGA są użyteczne w przypadkach zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza w przypadkach znacznego zmniejszenia przepływu krwi przez nerki, np. w syndromie hepatorena i wczesnego odrzutu przeszczepu nerki.

W przypadku nadmiernego lub niewłaściwego wydzielania antydiuretycznego hormonu ADH wazopresyny, diuretyczne działanie powyższych związków jest nawet większe. W stanach anefretycznych szczególnie użyteczna jest wazopresynowa czynność związków.

Związki PGE wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne również jako wazodilatory o działaniu miejscowym.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki PGE₁ są użyteczne w przypadkach, gdy pożądanym jest hamowanie agregacji płytek, zmniejszenie adhezywnego charakteru płytek i usunięcie zakrzepów lub zapobieżenie ich tworzeniu u ssaków, w tym człowieka, królików i szczurów. Przykładowo, powyższe związki są użyteczne w leczeniu i profilaktyce zawału serca i zakrzepów pooperacyjnych. W tym celu związki podaje się systemowo, np. dożylnie, podskórnie, domięśniowo i w postaci sterylnych wszczepów o przedłużonym działaniu. Dla szybkiej reakcji, zwłaszcza w sytuacjach wypadkowych, korzystne jest podawanie dożylnie. Stosuje się dawki w zakresie od około 0,005 do około 20 mg na kg wagi ciała

dziennie, przy czym dokładna dawka zależy od wieku, wagi i stanu pacjenta lub zwierzęcia oraz częstotliwości i drogi podawania.

Wiadomo, że inhibitory agregacji płytek mogą być stosowane jako leki przeciwzakrzepowe. Hamowanie agregacji płytek dogodnie można mierzyć *in vitro* obserwując zmiany absorpcji i/lub transmisji światła w osoczu bogatym w płytki po dodaniu odpowiednich czynników agregacyjnych, takich jak dwufosforan adenozyliny, epinefryna, trombina lub kolagen.

Alternatywnie, agregację można mierzyć *in vitro* stosując osocze bogate w płytki, otrzymane w różnych przedziałach czasowych od zwierząt, którym podano inhibitory drogą doustną lub pozajelitową.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki PGE wykazują zdolność inhibitowania agregacji płytek *in vitro* przy badaniu następującą procedurą.

Bogate w białko osocze ludzkie inkubuje się ze zmodyfikowanym roztworem Tyrode'a, użytym w ilości 40—50% osocza. Badane związki dodaje się w różnym stężeniu i po 5 minutach inkubacji dodaje czynnika agregacyjnego, jak dwufosforan adenozyliny lub kolagen. Wizualnie ocenia się zmianę absorpcji (transmisji światła), oznaczając symbolem (+) brak inhibitowania, a symbolem (—) inhibitowanie. Przyjmuje się, że badane związki są czynne, gdy inhibitują agregację wywołaną dwufosforanem adenozyliny lub kolagenem w stężeniu 0,025 ml/ml lub mniejszym, w ciągu 5—10 minut. Przykładowo, wytwarzany sposobem według wynalazku związek — 1,9-dwuketo-15-hydroksy-1-hydroksymetylo-13-trans-prosten wykazuje inhibitowanie agregacji płytek wywołane dwufosforanem adenozyliny lub kolagenem w stężeniu 0,025 mg/ml.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki PGE wykazują również również czynność bronchodilatorową, w próbie na śpiących psach, sztucznie wentylowanych i poddanych ciągłemu skurczowi oddechowemu wywołanemu pilokarpiną.

Stosuje się nierasowe psy obojga płci ważące 5 do 10 kg. Wpierw drogą podskórną podaje im się chlorowodorek morfiny w dawce 1,5 mg/kg. W 1/2 godziny po iniekcji morfiny rozpoczyna się dożylną perfuzję 5% (waga w objętości) roztworu chloralozy, z taką szybkością, że w ciągu 15 minut podaje się 60 mg/kg. Po zakończeniu powyższego, w czasie trwania eksperymentu utrzymuje się ciągłą perfuzję dawki 10 mg/kg/godzina. Oddychanie psów utrzymuje się w sposób sztuczny, za pomocą pompy Starlinga pracującej z szybkością 20 oddechów na minutę. Objętość dostosowuje się do wagi zwierzęcia. (Kleinman i Radford, J. Appl. Physiol., 19, 360 (1964)). Wszystkie pomiary przeprowadza się na psach usytuowanych w pozycji leżącej na stole w kształcie litery V. Kuraryzację uzyskuje się za pomocą chlorku sukcynylocholino, stosując iniekcję wyjściową 3 mg/kg w ciągu 3 minut, a następnie ciągłą perfuzję 0,1 mg/kg/minuta.

Skurcz oddechowy wywołuje się wyjściową iniekcją 400 mcg/kg chlorowodoru pilokarpiny, trwającą 5 minut. Można obniżyć lub zwiększać dawkę chlorowodoru pilokarpiny w zależności od obserwowanego wpływu na oporność dróg oddechowych. Obserwuje się 15 minutowe opóźnienie przed rozpoczęciem ciągłej perfuzji chlorowodoru pilokarpiny w dawce 4 mcg/kg/minuta, zachowując stały skurcz w czasie próby.

Do górnej części tchawicy wprowadza się i umocowuje w niej, po tracheotomii, metalową sondę. Dwie żyły gło-

wowe i dwie żyły udowe katetyruje się dla iniekcji różnych czynników. Tętnicę udową katetyruje się do pomiaru systemowego ciśnienia krwi. Do dolnej trzeciej części przełyku wprowadza się balon przełykowy (11 cm × 2,5 cm), dla pomiaru ciśnienia wewnątrzpiersiowego. Pomiaru przepływu powietrza dokonuje się za pomocą pneumatografu Fleisha przyłączonego do rurki tchawiczej.

Ciśnienie płucne mierzy się jak następuje: sondę tchawiczą wyposaża się w osiową rurkę z nierdzewnej stali (1,5 mm), którą zamyka się w dalszym końcu i wystawia 2,5 cm poza koniec sondy. W tym segmencie wywierca się trzy otwory o średnicy 1 mm. Rurkę, która służy do pomiaru ciśnienia w tchawicy, przyłącza się do jednej z dwóch komór przekątnika różnicowego Sanborn 267 B/C. Drugą komorę łączy się z balonem przełykowym, za pomocą polietylenowego kateteru o takiej samej długości i charakterystyce jak balonu.

Przepływ powietrza mierzy się z pneumatografu Fleisha za pomocą przekątnika różnicowego Sanborn 270.

Objętość oddechu otrzymuje się przez elektroniczną integrację sygnału przepływu, stosując integrator R.C.

Systemowe i płucne ciśnienie krwi mierzy się za pomocą przekątnika ciśnienia Sanborn 267 B/C lub 1280B.

Z przewodu 2 odbiera się elektrokardiogram. Służy on do śledzenia szybkości pracy serca.

Wszystkie powyższe parametry rejestruje się na przyrządzie samopiszącym Sanborn. Ciśnienie płucne i objętość oddechu obserwuje się jako prostopadłe współrzędne na oscyloskopie.

Oporność dróg oddechowych, mierzona w cm wody/litr/sekundę mierzy się odejmując od elektrycznego równoważnika ciśnienia płucnego napięcie proporcjonalne do przepływu, tak, by zsynchronizować na oscyloskopie sygnały ciśnienia i objętości (Mead i Whittenberger, J. Appl. Physiol., 5, 779 (1953)).

Wartość elastancji płucnej, wyrażoną w cm wody/litr, otrzymuje się na tej samej zasadzie, tj. odjęcia elektrycznego sygnału proporcjonalnego do objętości od sygnału ciśnienia płucnego, w celu optymalizacji pętli ciśnienie-przepływ na oscyloskopie.

Szczegóły metody opisują Lulling i inni (Med. Pharmacol. Exp., 16, 481 (1967)).

Operacje obliczeniowe przeprowadza się za pomocą komputera analogowego, który umożliwia bezpośredni odczyt, cykl po cyklu, wartości oporu i elastancji.

Badane związki podaje się w aerozolu. Mikronebulizator respiratora Bird Mark 7 umieszcza się na metalowej sondzie bezpośrednio po pneumatografie. Wytrysk badanego związku w aerozolu jest napędzany ciśnieniem około 2000 hPa i wprowadzany do mikronebulizatora jedynie w trakcie jednego cyklu inspiracji. Mikronebulizator jest umieszczony na rurze oddechowej jedynie w czasie wytrysku. Ważenie przeprowadza się bezpośrednio przed i bezpośrednio po wytrysku, dla określenia ilości podanego związku.

% inhibitowania skurczu wywołanego pilokarpiną dla jednego ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest przedstawiony w tablicy A. Każdemu psu podaje się około 50 mg roztworu.

Czynność bronchodilatorową niektórych spośród wytwarzanych sposobem według wynalazku związków PGE określa się na świnkach morskich wobec skurczu oskrzelowego wywołanego dożylną iniekcją 5-hydroksytryptaminy, histaminy lub acetylocholin, procedurą Konzetta

(patrz J. Lulling, P. Leivens, F. El Sayed i J. Prignot, Arzneimittel-Forschung, 18, 995 (1968)).

Tablica A

Czynność bronchodilatorowa (próba pilokarpinowa)
% inhibitowania skurczu

	Dawka mg/ml	% inhibitowania pilokarpinowego skurczu w funkcji czasu po pedaniu leku		
		5 mi- nut	30 mi- nut	60 mi- nut
1,9-dwuketo-11 α ,16- dwohydroksy-16 me- tylo-1-hydroksymetylo- 13-trans-prosten	3,2	90	70	45

Protokół oceny gastrycznych czynników przeciwydzielniczych.

A. Model: Stosuje się nie usypiane nierasowe psy wagi 10–15 kg. Zwierzęta mają chirurgicznie sporządzony, odnerwiony worek (Heidenhain), grawitacyjnie drenowany przez tytanową sondę. Zwierzęta są trenowane do spokojnego stania w odruchu Pawłowa. Wydzielanie soku żołądkowego stymuluje się najniższą dawką dającą stałe wydzielanie (25–40% maksymalnego), za pomocą kwaśnego fosforanu histaminy 30–50 μ g/kg/godzina. Przy takiej stymulacji stałą wydajność wydzielania soku żołądkowego można utrzymywać w ciągu co najmniej 3 godzin.

W trakcie badania wydzielania sok żołądkowy zbiera się w sposób ciągły, dzieląc go na partie zbierane w 15 minutowych odcinkach czasu. Oznacza się objętość, pH i miareczkowaną kwasowość. Kwas oznacza się przez miareczkowanie próbki soku 0,1 N NaOH do pH 0,7, za pomocą automatycznego aparatu do miareczkowania.

Związki podaje się na tło submaksymalnej stymulacji wydzielania soku żołądkowego, a wyniki porównuje z kontrolnymi badaniami wydzielania bez użycia związku.

W zależności od czasu utrzymywania się czynności danego związku, można użyć jednego testu związków-wydzielanie jako swej własnej kontroli. Związek podaje się drogą doustną do żołądka głównego. Jest to łatwy sposób podawania i nie przeszkadza w pobieraniu soku żołądkowego z worka.

Przykładowo, jeden ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, 1,9-dwuketo-11 α ,16-dwohydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-5-cis,13-trans-prostadien przy wprowadzaniu do żołądka jednego z psów w dawce 100 mg/kg daje wyniki przedstawione w tablicy B. Przedstawione w tej tablicy dane są wartościami przeciętnymi z czterech prób przeprowadzanych na jednym psie.

Wydzielanie soku żołądkowego z przetoki u psa. Trzem nierasowym psom (20–32 kg) chirurgicznie wprowadzono sondy z nierdzewnej stali do najbardziej zależnej części żołądka brzusznej i przedłużono na zewnątrz poprzez brzuch, w celu zbierania wydzieliny żołądkowej. Psy były wytrenowane do spokojnego stania w odruchu Pawłowa i w czasie badań były przytomne.

Objętość i miareczkowalna aktywność soku żołądkowego po podaniu 1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-5-cis,13-trans-prostadienu (100 mg/kg)

Czas po podaniu, minut	0	15	30	45	60	75	90	105	120
objętość (ml)	3,4	2,6	1,5	1,3	0,7	0,9	1,5	1,9	2,7
kwas (mcg/15 min)	0,43	0,35	0,22	0,20	0,09	0,13	0,21	0,27	0,40

Tablica C

Wpływ 1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-13-trans-prostenu i 1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-5-cis-13-trans-prostadienu na wydzielanie soków żołądkowych^a u psa z przetoki

Zabieg	Dawka (μ g/kg I.G.)	n ^b	Suma wydzielin w ciągu dwóch godzin ^c	
			objętość (ml)	kwas (mEq H ⁺)
kontrola	—	20	130 \pm 11	17,2 \pm 1,6
związek A	10	6	59 \pm 19 (p<0,01)	6,9 \pm 2,8 (p<0,005)
związek B	10	6	76 \pm 16 (p<0,05)	7,5 \pm 2,1 (p<0,005)

^a Po 26 godzinach postawienia stymulowano submaksymalnie wydzielanie soku żołądkowego, począwszy 45 minut po zabiegu, stosując stały dożylny wlew kwaśnego fosforanu histaminy (40 g/kg/godzina).

^b Każdy z trzech psów traktowano 6 do 7 razy nośnikiem (kontrola) i 1 do 3 razy każdym ze związków; n jest liczbą eksperymentów prowadzonych w każdym zabiegu.

^c Sumaryczne wydzielanie od 45—120 minut po dożylnym (I.G.) podaniu związku lub nośnika. Średni efekt zabiegu porównywano z kontrolą za pomocą testu t Studenta. Związek A jest 1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-13-trans-prosten, a związkiem B 1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-5-cis-13-trans-prostadien.

Wrzody stresowe wywołane ograniczeniem swobody ruchów i zanurzeniem u szczura (Wilson).

A. Wywołanie wrzodów. Samce szczura rasy „Sprague-Dawley” (Locke-Erickson Laboratories, Maywood, Illinois) o wadze 150 do 200 g przed rozpoczęciem próby głodzone w ciągu 16 do 19 godzin, dając im wodę do picia. O czasie 0 doustnie podano szczurom związek lub nośnik (około 0,5 ml), po czym wprowadzono do ograniczających swobodę ruchów klatek typu Bollmana. W 5 minut po podaniu związku zwierzęta zanurzono (ogonem ku dołowi) do „poziomu ramion” w kąpielii wodnej o 22°C, na 100 minut. Po zakończeniu tego okresu zwierzęta dekapitowano i wycięto z nich żołądki z 5 mm odcinkami przetyku i dwunastnicy.

Tępo zakończonymi nożycami żołądek otwierano wzdłuż większej krzywizny, począwszy od czubka poprzez gruczołową śluzówkę do odźwiernika i otwierając odcinek dwunastnicy wzdłuż jej amensenterycznej krawędzi. Zawartość żołądka wypłukano solanką o temperaturze pokojowej i delikatnie osuszone żołądek gazą lub bibułą. Tak spreparowany żołądek rozpościerało, błoniastą powierzchnią ku górze, na kartonie lub podobnym materiale o wymiarach 3 \times 5 cm.

10 B. Ocena wżerów. Za pomocą oświetlonego szkła powiększającego wżery przeliczono i oszacowano metodą opisaną przez G. Osterloha i innych, Arzneimittel-Forschung, 16 (8a):901910, sierpień 1966. Wartości liczbowe wżerów poszczególnych typów są podane w tablicy I, 15 stanowiącej modyfikację publikowanej.

Tablica I

	Typ wżeru	Ocena
20	brak wżeru	0
	rumień	1
	krwawienie wybroczynowe	2
	erozja	3
	wrzód punktowy	4
25	mały wrzód (0,5—1 mm)	5
	średni wrzód (1—3 mm)	6
	duży wrzód (>3 mm)	7
	perforacja	8

30 Często obserwuje się bardzo duże (powierzchniowo) wżery. Takie wżery przelicza się na równoważne (powierzchnią) wżery o średnicy 3 mm, a wynik mnoży przez 7. Przykładowo, wżer o powierzchni 9 \times 4=36 mm² jest równoważny 5 wżerom o średnicy 3 mm², czyli o powierzchni 7,1 mm².

Tablica C

Wpływ prostaglandyn na wywołane stresem (zanurzeniem) wrzody u szczura

Związek	Dawka (mg/ka, doustnie)	Ocena wrzodów (przeciętna \pm SEM (n))	% ograniczenia
kontrola	—	40 \pm 5 (27)	
45 A*	500	2 \pm 1 (10)	95 (p<0,001)
	200	6 \pm 3 (5)	85 (p<0,01)
B*	500	7 \pm 2 (6)	82 (p<0,01)
	200	13 \pm 7 (13)	67 (p<0,005)
	80	7 \pm 6 (7)	82 (p<0,005)
50	16	6 \pm 4 (6)	85 (p<0,005)
	3	15 \pm 11 (6)	62 (p<0,05)

A*=1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-5-cis,13-trans-prostadien

55 B*=1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-13-trans-prosten

Wrzody wywołane indometacyną u szczura. Samce szczurów rasy Wistar (Royal Hart, New Hampton, N.Y.) o wadze 190—210 g rozdziela się między kontrolę i grupy 60 poddawane zabiegowi (5 szczurów w grupie) i trzyma po jednym w klatce. W ciągu 52 godzin okresu badawczego szczury mają swobodny dostęp do pożywienia i wody pitnej w ciągu pierwszych 33 godzin, a następnie odbiera się im pożywienie przez noc przed uśmierceniem. Indometacynę zawieszają się (4 mg/ml) w 1,5% roztworze skrobi 65

Tablica E

Wpływ 1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-13-trans-prostenu (związek B) na wywołane indometacyną wrzody u szczura

Zabiega		n	Wrzód żołądkowy	Wrzód jelitowy	Hematokryt
Indometacyna (mg/kg, podskórnie)	Związek B (mg/kg, doustnie)		ocena		
			(przeciętna \pm S.E.M.)	(przeciętna \pm S.E.M.)	(przeciętna \pm S.E.M.)
10	—	10	2,9 \pm 0,2	3,7 \pm 0,2	33,1 \pm 2,1
10	0,5	10	2,1 \pm 0,4	2,0 \pm 0,4 ^b	40,0 \pm 1,4 ^b
10	0,1	10	1,7 \pm 0,3 ^b	2,7 \pm 0,2 ^b	41,1 \pm 2,4 ^b
10	0,02	8	1,9 \pm 0,4 ^b	3,5 \pm 0,2	35,6 \pm 1,9
—	—	10	0,3 \pm 0,2 ^b	0 ^b	48,0 \pm 0,6 ^b

w buforze fosforanowym (SPBS). 1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-13-trans-prostenu rozpuszcza się, do stężenia 10 mg/ml, w etanolu, a następnie rozcieńcza się do 0,1 mg/ml lub niższego w SPBS. Zawiesinę indometacyny wstrzykuje się podskórnie (10 mg/kg), a zawiesinę prostaglandyny podaje w picu (0,5 mg/kg lub mniej) dnia 0 i 1. Drugiego dnia szczury otrzymują tylko jedną dawkę prostaglandyny i indometacyny, a 6 godzin później są uśmiercane chloroformem. Wycina się żołądki, otwiera wzdłuż większej krzywizny i krótko płucze wodą wodociągową. Następnie rozpościera się je, błoną ku górze, na jednorodnej wielkości korka (średnicy 6,3 cm) indywidualnie numerowanych na odwrotnej stronie. Numer identyfikacyjny żołądka jest nieznaną badającemu. Żołądki ocenia się losowo według następującej skali:

0 — normalny

1 — krwawienie wybroczynowe lub wrzód punktowy

2 — jeden lub dwa małe wrzody lub erozje krwawiące

3 — liczne obszary krwawiących erozji lub wrzodów, kilka dużych

4 — duże obszary krwawiących erozji lub liczne wrzody, głównie duże

Również jelita usuwa się i bada na obecność wrzodów, które ocenia się według następującej skali:

0 — normalne

1 — cienka błona, krwawienie wybroczynowe

2 — „wybrzuszenia” przy nadmuchiwanie jelit powietrzem

3 — nieliczne wrzody. Jelito bardziej kruche niż normalne, przy usuwaniu rozdziera się wzdłuż linii kręzkowej

4 — liczne duże wżery perforacyjne. Adhezje. Jelito krwawiące i bardzo kruche. Łatwo rozdziera się i nie może być usunięte nie uszkodzone. Ocena bez usuwania

a B.I.D. dnia 0 i 1 i jednokrotnie dnia 2, 6 godzin przed uśmierceniem do oceny

^b znacząco różne od zabiegu z użyciem jedynie indometacyny przy $p < 0,05$

Wynalazek jest ilustrowany poniższymi przykładami.

Przykład I. Wytwarzanie 4-metylo-4-hydroksyoktynu-1.

Do otrzymywanej we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną zawiesiny amalgamatu, sporządzonego z 6,2 g magnezu i 50 mg chlorku rtęciowego, w 60 ml eteru, dodaje się, przy mieszaniu, roztwór mieszaniny 26,0 g heksanonu-2 i 29,8 g bromku propargilu w 65 ml eteru, w ciągu 60 minut. Reakcję we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną prowadzi się w ciągu dalszych 30 minut, po czym mieszaninę oziębia się i zadaje

35 ml nasyconego roztworu chlorku amonu. Mieszaninę rozcieńcza się eterem i sączy przez Celite. Przesącz przemycia się solanką. suszy nad węglanem potasu i odparowuje. Pozostałość przedestylowuje się, otrzymując związek tytułowy.

Przykład II. Wytwarzanie 4-metylo-4-trójmetylosililoksyoktynu-1.

Do roztworu 24,0 g 4-metylo-4-hydroksyoktynu-1 i 33,3 g imidazolu w 130 ml dwumetyloformamidu dodaje się w 5°C, przy mieszaniu, 24 ml chlorotrójmetylosilanu, w ciągu 5 minut. Roztwór miesza się w ciągu 17 minut w temperaturze pokojowej, a następnie poddaje rozdzielowi między 250 ml wody z lodem i 600 ml heksanu. Fazę heksanową oddziela się i przemycia kolejno wodą i solanką. Roztwór suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując ciecz.

Przykład III. Wytwarzanie 4-metylo-4-trójmetylosililoksy-1-(trój-n-butyllo-stannylo)-trans-oktenu-1.

Utrzymywaną pod azotem mieszaninę 20,0 g 4-metylo-4-trójmetylosililoksyoktynu-1, 28 ml wodoru trój-n-butyllocyny i 50 mg azobisizobutyronitrylu doprowadza się, przy mieszaniu, do 85°C. Po ustaniu reakcji egzotermicznej mieszaninę w ciągu godziny utrzymuje się w 130°C, a wytworzony produkt wydziela z mieszaniny reakcyjnej.

Przykład IV. Wytwarzanie 1-(1-metoksy-1-metyloetoksy)-8-(3-(1-metoksy-1-metyloetoksy)-5-keto-1-cyklopenten-1-ylooktanonu-2.

Do roztworu 31,2 g (130 mmoli) 1-hydroksy-8-(3-hydroksy-5-keto-1-cyklopenten-1-ylo)oktanonu-2 w 190 ml suszonego nad sitami molekularnymi CH_2Cl_2 dodaje się, przy mieszaniu, 47 ml 2-metoksy-propenu (Eastman), a następnie 0,1 ml kwasu dwuchlorooctowego. Następuje łagodnie eguotermiczna reakcja. Przez chłodzenie w łaźni wodnej utrzymuje się mieszaninę w 25°C. Po upływie 30 minut chromatografia cienkowarstwowa (octan etylu, 2,4-DNP) nie wykazuje materiału wyjściowego, natomiast małe plamy przy $R_f = 0,5$ i 0,6 i duża plama przy $R_f = 0,78$. Po upływie godziny (sumarycznie) dodaje się dalszą porcję 0,1 ml kwasu dwuchlorooctowego. Po czasie reakcji, sumarycznym, 2 godziny roztwór rozcieńcza się 650 ml heksanu. Roztwór przemycia się 50 ml nasyconego roztworu NaHCO_3 i solanką, suszy (K_2CO_3 , MgSO_4) i dodaje 0,05 ml pirydyny. Odpędza się rozpuszczalniki, otrzymując 48,4 g produktu (97%).

Analiza. Obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C 65,50, H 9,44; znaleziono: C 65,35, H 9,45.

PMR: δ (CDCl_3): 7,06 (m, 1H, enon), 4,92 (m, 1H, CHO), 4,00 (s, 2H, CH_2O), 3,22 (s, 3H, OCH_3), 3,18 (s,

3H, OCH₃), 2,62, 2,40, 2,16 (multiplety, 6H, CH₂), 1,36 (m, 20H, CH₂ i CH₃).

Przykład V. Wytwarzanie octanu trójmetrylosililo-2-trójmetrylosililoksylu.

Do roztworu 15 g (0,197 mola) kwasu glikolowego w 50 ml suchej pirydyny wlewa się 32,3 g (0,2 mola) 1,1,1,3,3,3-sześciometrylodwusilazanu. Całość miesza się w ciągu 15 minut, po czym dodaje 10,86 g (0,1 mola) chlorku trójmetrylosililu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu godziny i odsącza białej barwy materiał i przemywa go eterem naftowym. Przesącz i popłuczyny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w 30°C. Pozostałość przedestylowuje się (85–86°, 15 minut), otrzymując 38 g związku tytułowego.

Przykład VI. Wytwarzanie tris-trójmetrylosililoksyetylenu.

Do roztworu 50,98 g (0,316 mola) 1,1,1,3,3,3-sześciometrylodwusilazanu w 250 ml czterowodorofuranu wkrapla się w 0°C, pod argonem, przy mieszaniu, 133,3 ml (0,32 mola) 2,4 M n-butylołitu w heksanie. Po zakończeniu dodawania w ciągu 30 minut utrzymuje się roztwór w 45°C. Z kolei roztwór oziębia się do –68°C i wkrapla 58,7 g octanu trójmetrylosililo-2-trójmetrylosililoksylu (przykład V). Całość miesza się w ciągu 30 minut, po czym w ciągu 10 minut dodaje 43,2 g (0,4 mola) chlorku trójmetrylosililu. W ciągu 30 minut doprowadza się roztwór do temperatury pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość miesza z równą objętością eteru naftowego i odsącza zawieszony chlorek litu. Odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość przedestylowuje (70–75°C, 1,4 minuty), otrzymując 64,65 g związku tytułowego.

Przykład VII. Wytwarzanie 2-(6-(chloroformylo)heksylo)-cyklopenten-2-onu-1.

Do zawiesiny 1,94 g (0,08 mola) wodoroku sodu w 100 ml czterowodorofuranu wkrapla się pod argonem, przy mieszaniu, roztwór 17 g (0,08 mola) 2-(6-karboksyheksylo)-cyklopenten-2-onu-1 w 160 ml czterowodorofuranu. Po zakończeniu dodawania całość miesza się w ciągu godziny i 15 minut. Mieszaninę oziębia się do 0°C i dodaje 13 ml chlorku oksalilu. Mieszanie kontynuuje się w 0°C w ciągu 30 minut i w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut. Roztwór rozcieńcza się 500 ml eteru i sączy przez Celite. Z przesączu odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość dwukrotnie ekstrahuje gorącym heksanem. Odpędza się heksan, otrzymując 16,0 g związku tytułowego.

Przykład VIII. Wytwarzanie 2-(8-hydroksy-7-keto-oktylo)cyklopenten-2-onu-1.

6,3 g 2-(6-(chloroformylo)heksylo)cyklopenten-2-onu-1 (przykład VII) i 16 g tris-trójmetrylosililoksyetylenu (przykład VI) miesza się w ciągu godziny pod argonem, w 90 do 100°C. Do mieszaniny dodaje się 25 ml dioksanu i 10 ml 0,6-N kwasu solnego. Mieszaninę ogrzewa się w 80°C w ciągu 30 minut, po czym wylewa do solanki i ekstrahuje eterem. Eterowy roztwór przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i suszy nad siarczanem magnezu. Odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje chromatografii na suchej kolumnie z żelom krzemionkowym, eluując eterem zawierającym 2% kwasu octowego. Otrzymuje się 1,7 g związku tytułowego ($R_f = 0,45$).

Przykład IX. Wytwarzanie 1,9-dwuketo-11 α ,16-dwuhydroksy-16-metylo-1-hydroksymetylo-13-trans-prostenu.

A. Do mieszanego roztworu 75,5 g E-1-trój-n-butylostan-nylo-4-metylo-4-trójmetrylosililoksoktenu-1 (sumarycznie 150 mmoli, w tym 120 mmoli izomeru trans, według oceny z CMR) w 120 ml THF o początkowej temperaturze –78°C dodano 60 ml 2,0 M n-butylołitu w heksanie, w ciągu 5 minut, utrzymując temperaturę poniżej –60°C. Jasnożółtej barwy roztwór doprowadzono w ciągu 10 minut do –40°C i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Roztwór ponownie oziębiono do –78°C, do użycia według C.

B. Do dobrze mieszanej próbki 17,25 g (132 mmoli) pentynku miedzi dodano 48 ml (około 43,1 g lub 264 mmoli) świeżo przedestylowanego sześciometrylotrójamidu kwasu fosforowego. Po upływie 20 minut dodano 300 ml eteru. Otrzymany klarowny, jasnożółtej barwy roztwór w ciągu 60 minut oziębiono do –78°C.

C. Do sporządzonego w A roztworu winylołitu o początkowej temperaturze –78°C dodano oziębionego roztworu sporządzonego w B. Dodanie przeprowadzono techniką igły z podwójnym czubkiem, w ciągu 10 minut, utrzymując temperaturę poniżej –65°C. Otrzymany jasnożółtej barwy roztwór mieszało w ciągu 60 minut w –78°C.

D. Do roztworu sporządzonego w C, o początkowej temperaturze –78°C dodano w ciągu 10 minut, przy mieszaniu, roztwór 23,07 g (60,0 mmoli) 1-(1-metoksy-1-metyloetoksy)-8-(3-(1-metoksy-1-metyloetoksy)-5-keto-1-cyklopenten-1-ylo)oktanonu-2 w 50 ml eteru, utrzymując temperaturę poniżej –65°C. Strzykawkę i ampulkę przemyto 10 ml eteru. Po upływie 5 minut, w ciągu 10 minut jasnożółtej barwy roztwór podgrzano do –40°C. W –40°C roztwór mieszało w ciągu 1,5 godziny, w ciągu dalszych 30 minut doprowadzono do –20°C i ponownie oziębiono do –78°C. Reakcję przerywano dodaniem roztworu 14,4 ml (około 240 mmoli) lodowatego kwasu octowego w 100 ml eteru. Wytworzony osad w tej skali dał się mieszać mieszałem magnetycznym.

E. Powyższą mieszaninę przeniesiono, za pomocą płukania 750 ml eteru, do mieszanej, oziębionej lodem mieszaniny 480 ml 0,1 N HCl, i 240 ml nasyconego roztworu NH₄Cl. Całość energicznie mieszało w ciągu 5 minut 0–5°C. Oddzielono fazę wodną i ekstrahowano ją 350 ml eteru. Połączone fazy organiczne przemyto kolejno 2 × 240 ml oziębionego lodem 0,1 N HCl, 240 ml w połowie nasyconej solanki, 240 ml mieszaniny 1:1 nasycona solanka — nasycony roztwór NaHCO₃, 240 ml w połowie nasyconej solanki i 3 × 240 ml nasyconej solanki. Roztwór wysuszono nad MgSO₄, przesączono przez małą ilość Celite i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem w około 30°C, otrzymując 108 g ruchliwej cieczy barwy jasnożółtej.

F. Materiały otrzymane według E na skalę 60 mmoli (108 g) i 57,7 moli (103 g) połączono. Powyższy materiał (211 g) zadano roztworem sporządzonym z 940 ml lodowatego kwasu octowego, 470 ml THF i 235 ml wody. Otrzymany roztwór mieszało w 40–43°C w ciągu 60 minut. Pewna ilość (n-Bu)₄Sn nie rozpuściła się. Mieszaninę rozcieńczono 600 ml toluenu. Następnie w wyparce obrotowej odpędzono, wokoło 30°C, 600 ml destylatu. Kolbę zawierającą roztwór poddano warunkom standardowej destylacji próżniowej (odbieralnik chłodzony mieszaniną suchy lód-aceton). Roztwór rozcieńczono 600 ml toluenu. Następnie odebrano 600 ml destylatu (oba w około 30°C, 0,13 · 10⁻¹ kPa). Roztwór rozcieńczono 600 ml toluenu, po czym odparowano do około 1000 ml, rozcieńczono 600 ml toluenu i odparowano do około 500 ml

i rozcieńczono 300 ml toluenu (łącznie użyto 2700 ml toluenu). Końcowy roztwór odparowano, otrzymując 194 g mieszaniny bezbarwnego (n-Bu)₄Sn i oleju barwy ciemnobursztynowej.

G. Materiał z F umieszczono, za pomocą wielokrotnego płukania heksanem, na wierzchu szklanej kolumny zawierającej 385 g żelu krzemionkowego Mallinckrodt (rejestrowana marka handlowa) Silic Ar CC-7. Kolumna miała wymiary 5,8×30 cm. Kolumnę przemyto 2500 ml heksanu, usuwając związki cyny. Z kolei kolumnę przemyto 4000 ml octanu etylu, starannie splukując całość nierozpuszczalnego w heksanie materiału z kolby i boków kolumny na wierzchu żelu krzemionkowego. Pierwsze 3250 ml eluatu octanu etylu dało 77,4 g bursztynowej barwy oleju, po odparowaniu. Ostatnie 750 ml eluatu dało 0,1 g bursztynowej barwy oleju (sumarycznie 77,5 g).

H. Chromatografia. Do kolumny o średnicy 5,4 cm napelnionej mieszaniną heptan-octan etylu (2:1) wprowadzono 970 g żelu krzemionkowego Mallinckrodt SilicAr CC-7. Kolumnę pozostawiono w spoczynku w ciągu nocy. Wymiary warstwy żelu: 5,4×98 cm. Tej kolumny użyto do oczyszczenia większości materiału z G (71,0 g).

Oczyszczony materiał rozpuszczono w 250 ml mieszaniny heptan-octan etylu (2:1) i 50 ml octanu etylu (koniecznego do przeprowadzenia materiału w roztwór). Roztwór rozwijano na wyżej opisanej kolumnie. Elucję prowadzono pod małym nadciśnieniem azotu, z szybkością przepływu około 3—4 litrów na godzinę.

Wyływające z kolumny frakcje badano chromatografią cienkowarstwową w układzie 20:1 EtOAc-MeOH. Płyty wywoływano przez natryskiwanie w pierw roztworem 2,4-DNP, a następnie octanem miedziowym i wypalanie.

Kolumnę eluowano gradientem heptan-octan etylu według następującego programu (tablica II).

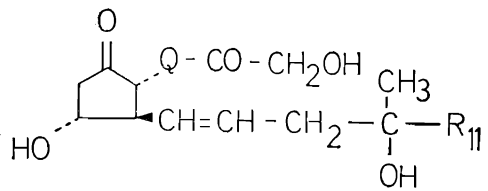
Tablica II

Partia	Objętość (litrów)	Stosunek rozpuszczalników
1	7	2:1 heptan-EtOAc
2	7	5:3 heptan-EtOAc
3	12	3:2 heptan-EtOAc
4	2	4:3 heptan-EtOAc
5	2	10:9 heptan-EtOAc
6	4	1:1 heptan-EtOAc
7	2	3:2 EtOAc-heptan
8	2	2:1 EtOAc-heptan
9	6	3:1 EtOAc-heptan
10	12	3:1 EtOAc-heptan

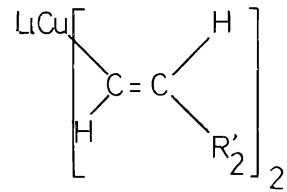
Zebrane frakcje o odpowiedniej wielkości (około 1500—2000 ml) łączono według wyników chromatografii cienkowarstwowej, jak wyżej. Produkt został wypłukany z kolumny z partiami rozpuszczalnika 6—10; uzyskano 16,9 g produktu.

Zastrzeżenie patentowe

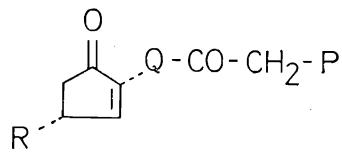
Sposób wytwarzania pochodnych prostaglandyny o wzorze 1, w którym Q oznacza grupę $-(CH_2)_f$, gdzie f oznacza liczbę całkowitą 5 do 7, a R₁₁ oznacza grupę alkilową o 3 do 7 atomach węgla, znamienny tym, że na związek o wzorze 2, w którym Q ma wyżej podane znaczenie, R oznacza atom wodoru lub zablokowaną grupę tlenową, a P oznacza ochronioną grupę wodorotlenową, działa się związkiem litowo-miedziowym o wzorze 3, 4 lub 5, w których to wzorach R₂ oznacza grupę o wzorze 6, gdzie P i R₁₁ mają wyżej podane znaczenia, otrzymując racemiczny lub optycznie czynny związek o wzorze 7, w którym R, Q, P i R₁₁ mają wyżej podane znaczenia, z którego odszepia się grupy ochronne.



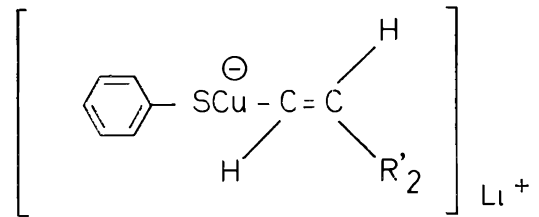
WZOR 1



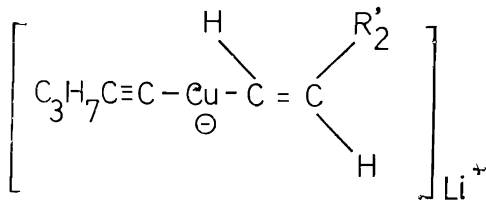
WZOR 4



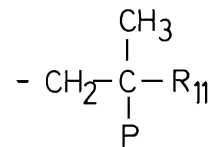
WZOR 2



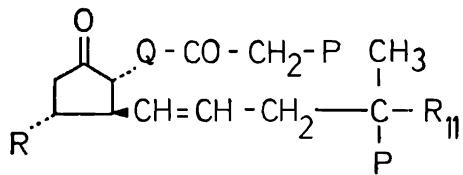
WZOR 5



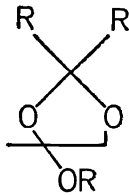
WZOR 3



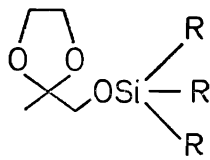
WZOR 6



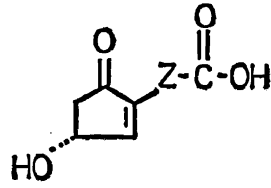
WZÓR 7



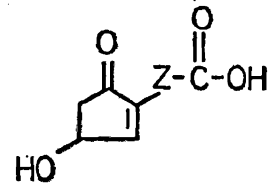
WZÓR 58



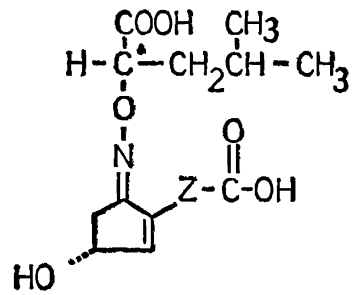
WZÓR 59



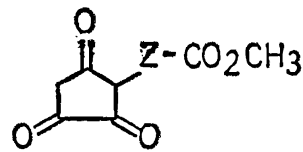
WZÓR 70



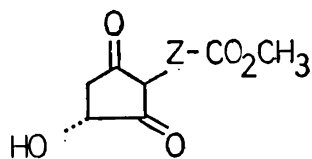
WZÓR 71



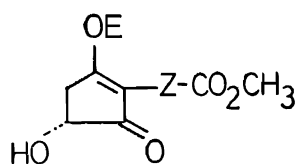
WZÓR 72



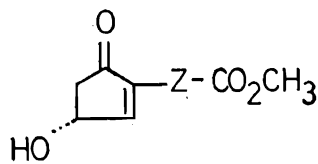
WZÓR 73



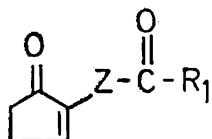
WZÓR 74



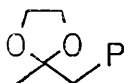
WZÓR 75



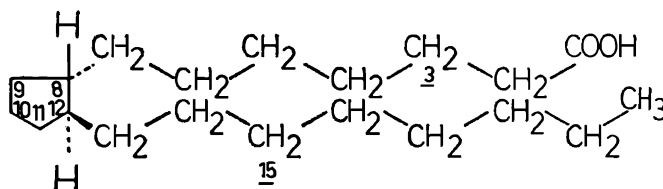
WZÓR 76



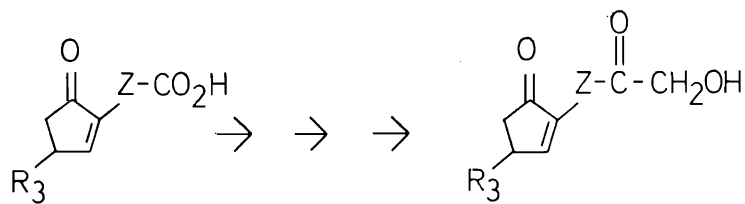
WZÓR 86



WZÓR 48



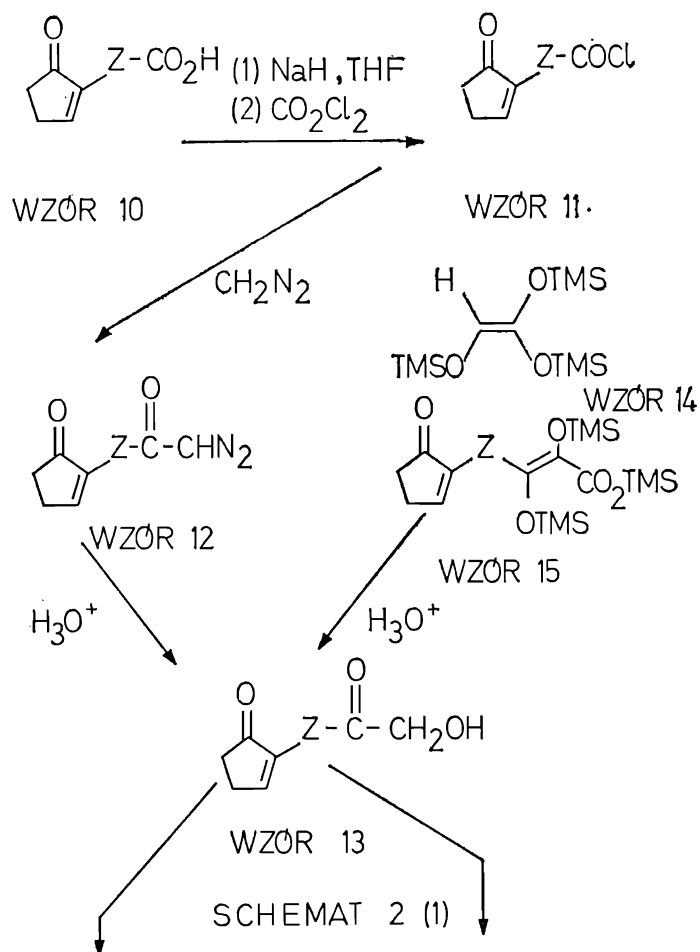
WZÓR 87

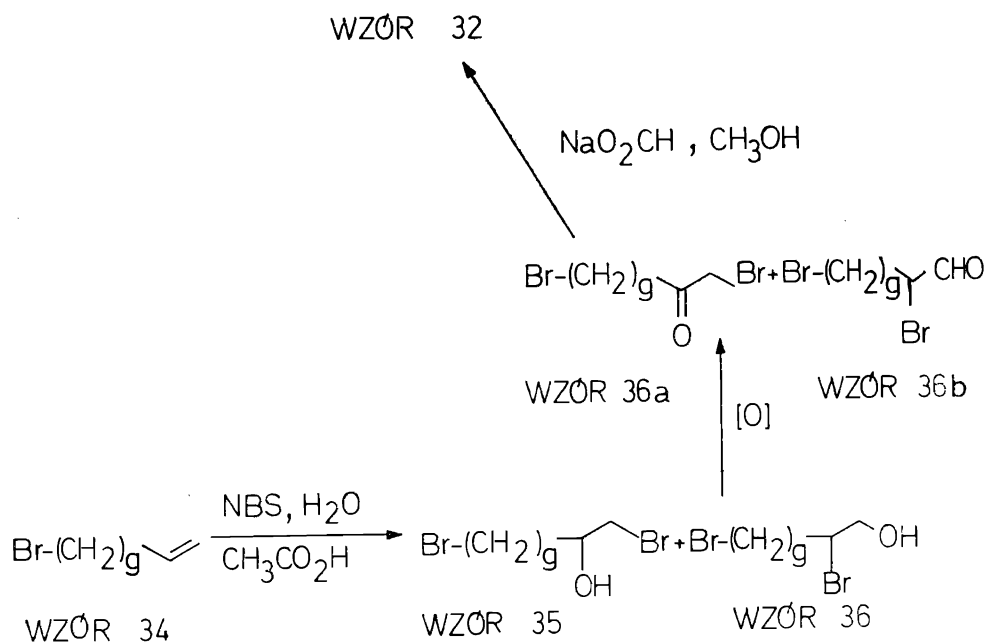


WZÓR 9

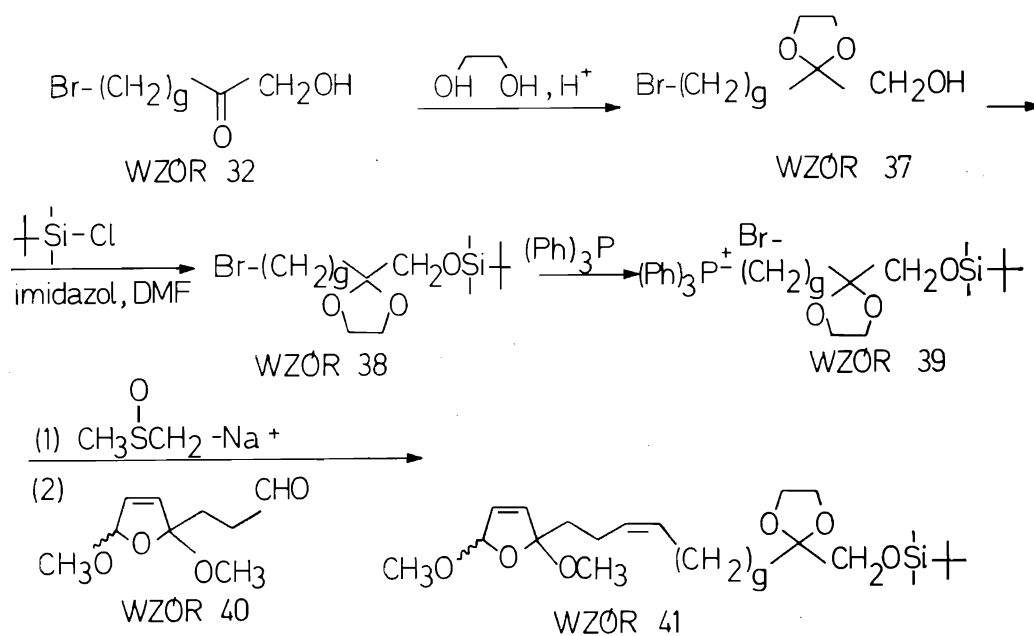
WZÓR 8

SCHEMAT 1

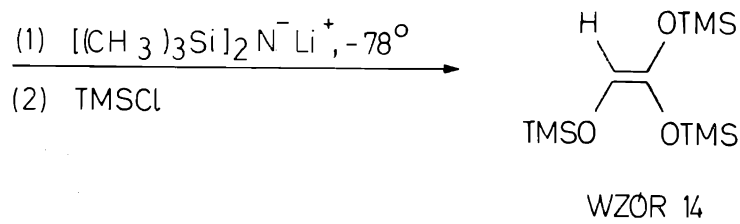
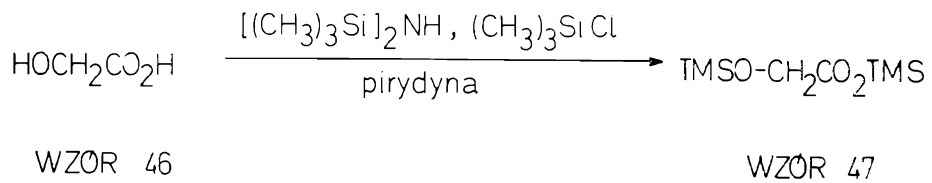
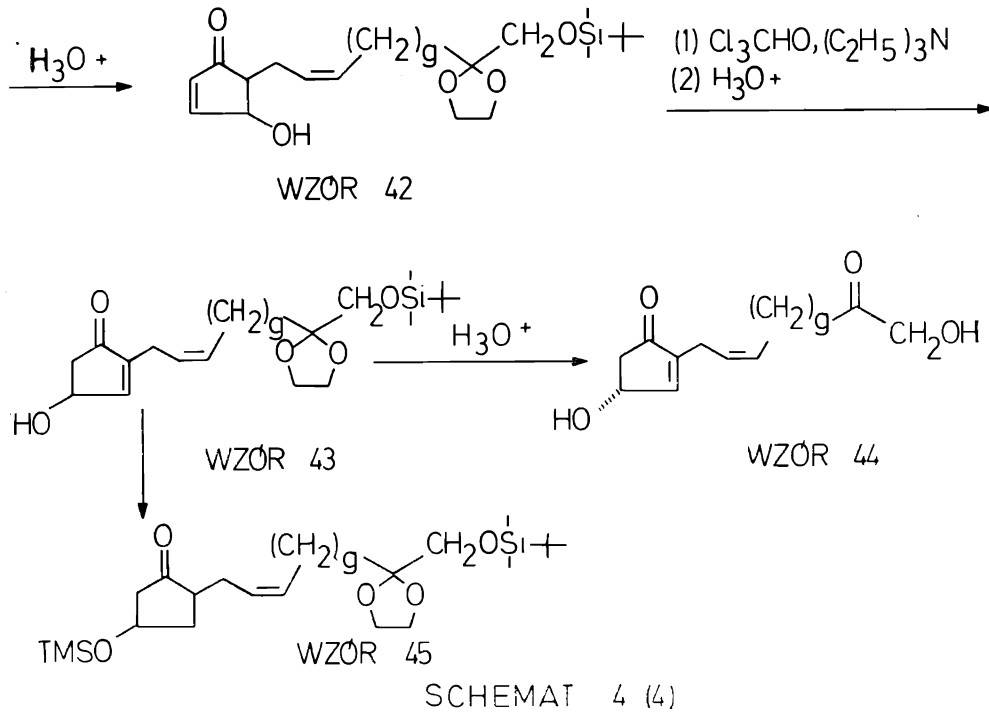




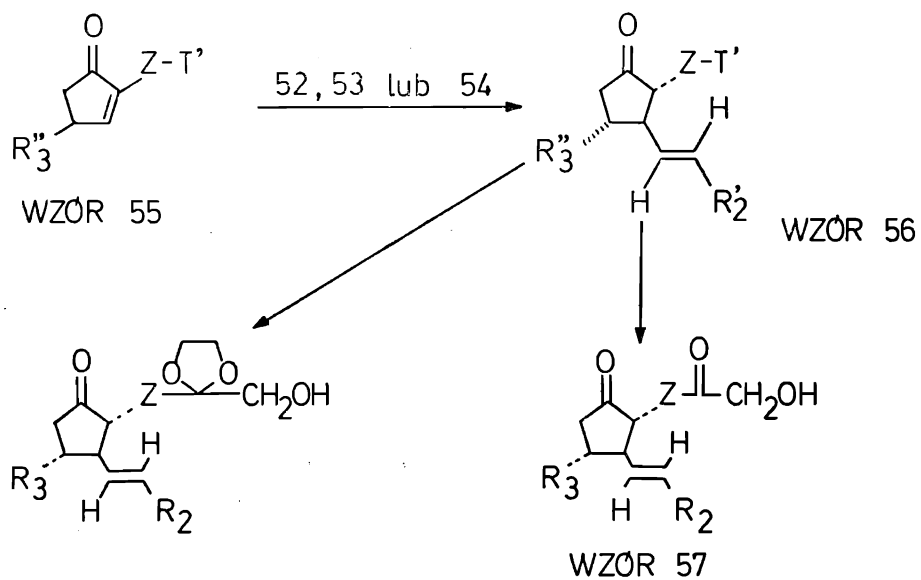
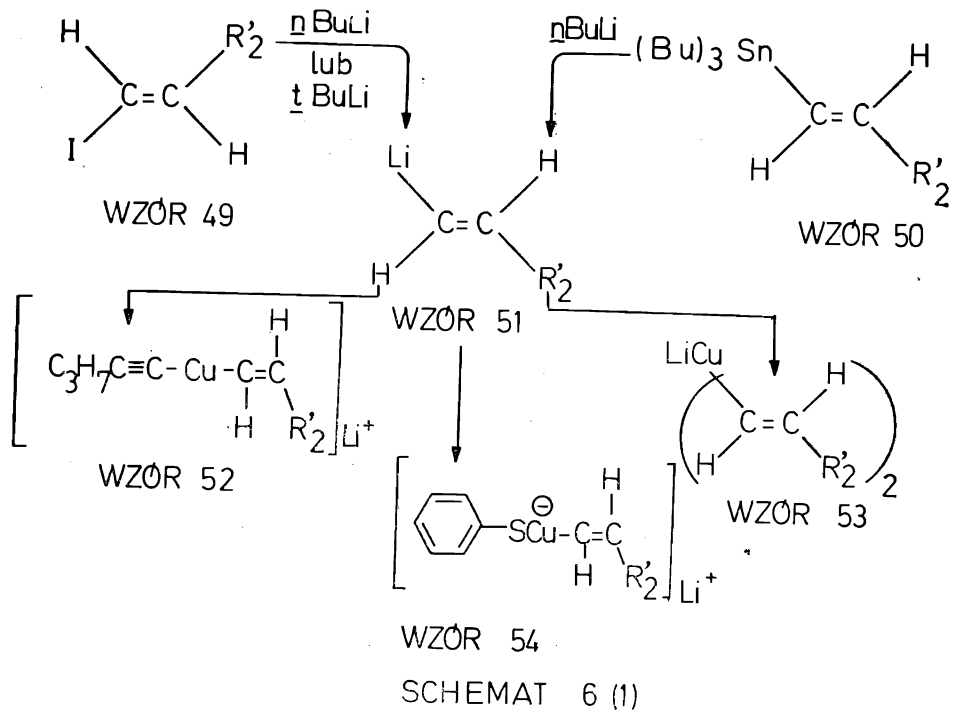
SCHEMAT 4 (2)

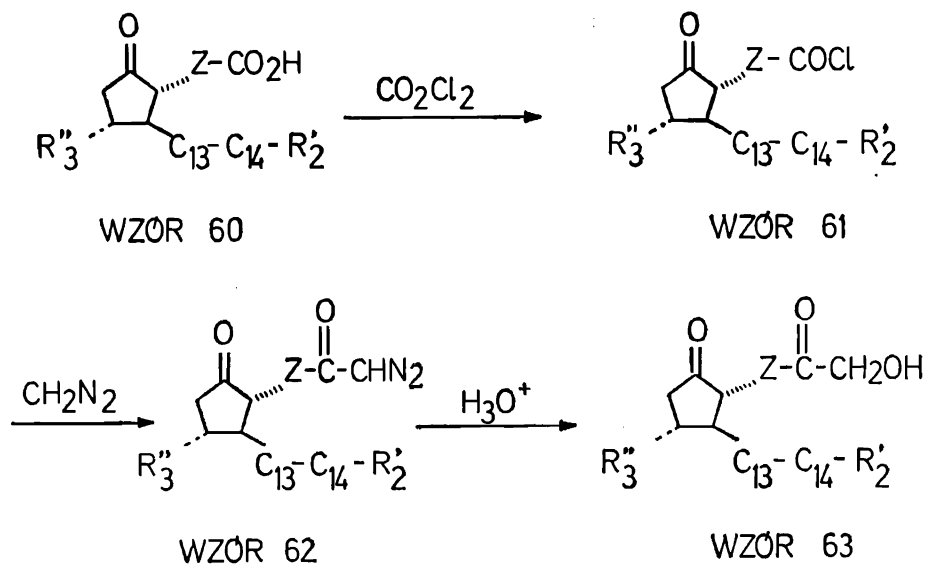


SCHEMAT 4 (3)

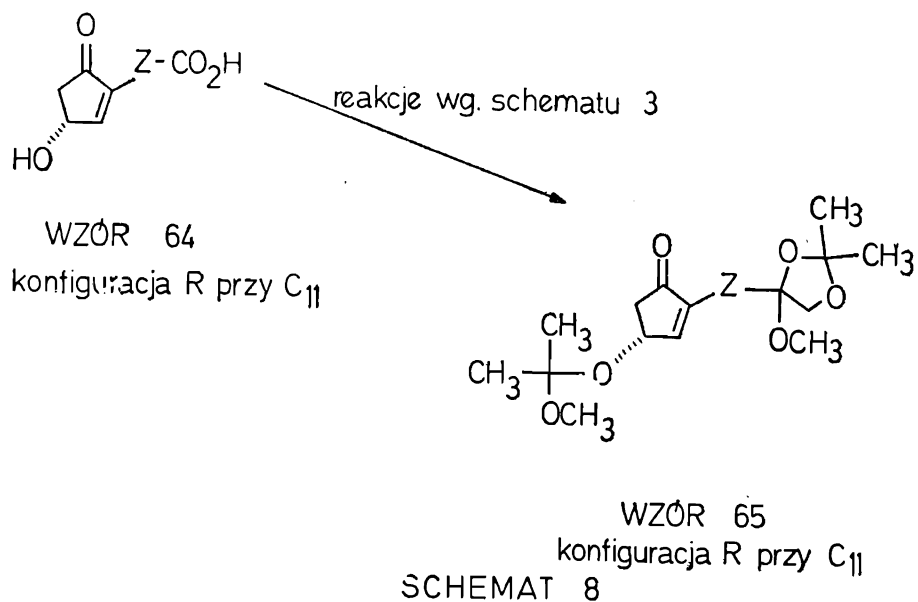


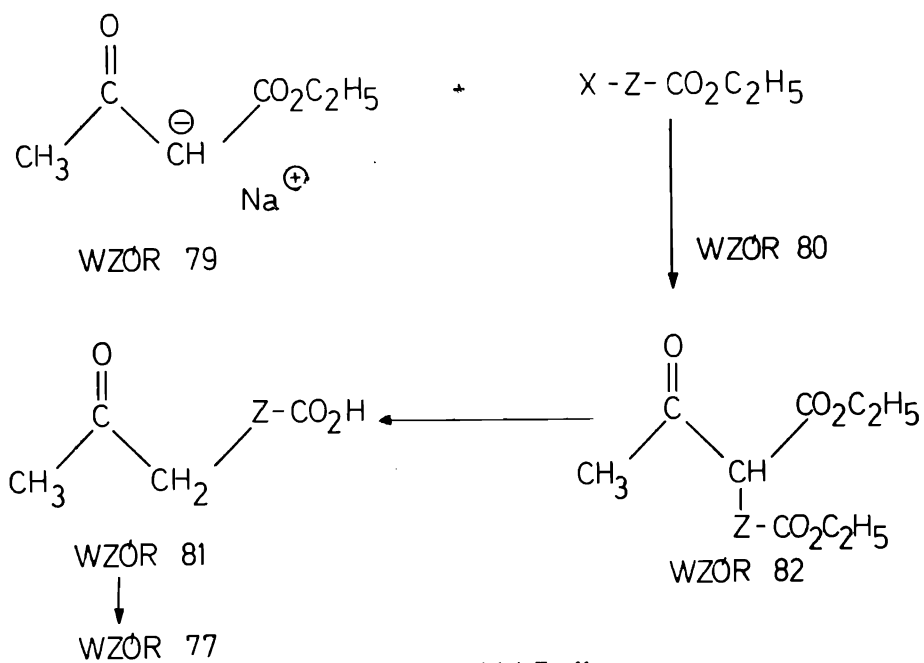
SCHEMAT 5



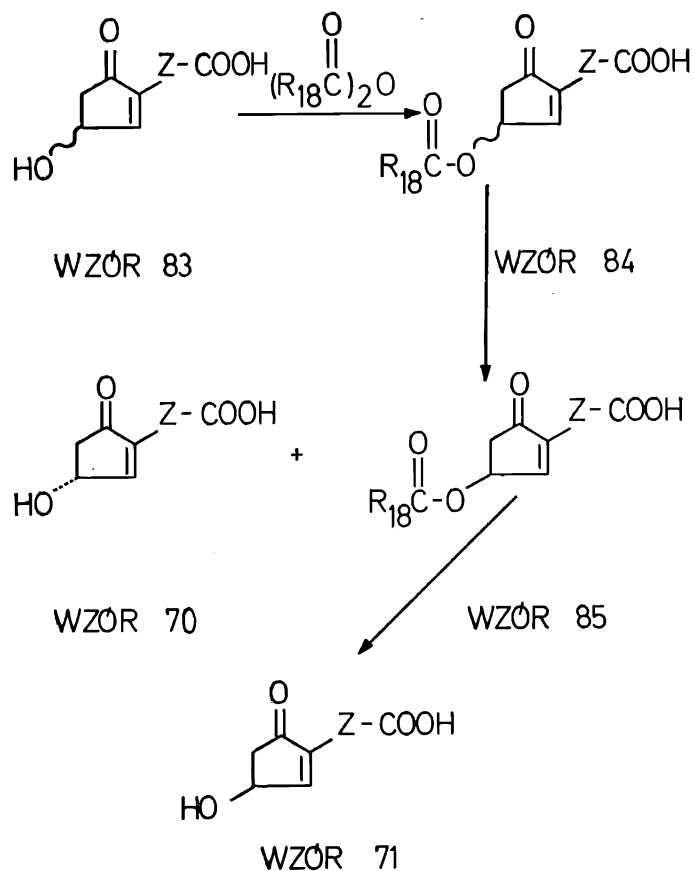


SCHEMAT 7





SCHEMAT 11



SCHEMAT 12