



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 02.11.1970 (P. 144201)

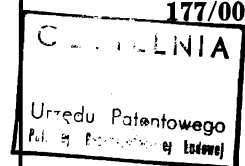
Pierwszeństwo: 03.11.1969 dla zastrz. 1  
Stany  
Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.03.1976

MKP C07c 61/32  
61/06

Int. Cl.<sup>2</sup> C07C  
177/00



Twórcy wynalazku: Frank Harris Lincoln, Jr., John Edward Pike

Uprawniony z patentu: The Upjohn Company, Kalamazoo (Stany Zjed-  
noczone Ameryki)

## Sposób wytwarzania pochodnych prostaglandyny

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania organicznych związków chemicznych oraz nowych produktów pośrednich stosowanych w tym sposobie. Obejmuje on sililowanie odpowiedniej prostaglandyny E, redukcję pochodnej sililowej prostaglandyny E do pochodnej sililowej prostaglandyny F, a następnie usunięcie grupy sililowej przez hydrolizę.

Sposobem według wynalazku kwasy i estry prostaglandyny F wytwarza się z lepszą wydajnością z punktu widzenia ilości występującego zazwyczaj produktu ubocznego, tj. kwasu lub estru prostaglandyny Fβ. W szczególności wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania optycznie czynnych związków o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— lub trans —CH=CH—, a zarówno Y jak i Z oznaczają grupę —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— albo X oznacza grupę trans —CH=CH—, Y oznacza grupę cis —CH=CH—, a Z oznacza grupę —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— lub cis —CH=CH—, R<sub>4</sub> oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1 do 4 atomach węgla, tj. grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, s-butylową i t-butylową, oraz związków racemicznych o tym samym wzorze ogólnym i wzorze będącym jego lustrzanym odbiciem.

We wzorze 1, linia przerywana wskazuje na przyłączenie podstawników do pierścienia cyklopentanu w konfiguracji alfa, tj. poniżej płaszczyzny tego pierścienia. Gruba linia wskazuje na przyłączenie

2

podstawników do pierścienia cyklopentanu w konfiguracji beta, tj. powyżej płaszczyzny tego pierścienia. Stanowiąca łańcuch boczny grupa hydroksylowa znajduje się w konfiguracji S.

5 Jeśli R<sub>4</sub> we wzorze 1 oznacza atom wodoru to wzór ten określa 4 znane, optycznie czynne prostaglandyny F (PGF). O ile X, Y i Z oznaczają grupę —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— związek o wzorze 1 określa dwuhydro-PGF<sub>1α</sub>. Jeśli X oznacza grupę trans —CH=CH— oraz Y i Z oznaczają grupę —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— wzór określa PGF<sub>1α</sub>. O ile X oznacza grupę trans —CH=CH— oraz Y i Z oznaczają grupę —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— to wzór określa PGF<sub>1α</sub>. Gdy X oznacza grupę trans —CH=CH—, oznacza grupę cis —CH=CH— i Z oznacza grupę —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>— to wzór 1 określa PGF<sub>2α</sub>. Jeśli X oznacza grupę trans —CH=CH— oraz Z i Y oznaczają grupę cis —CH=CH— to tak określony związek jest znany jako PGF<sub>3α</sub>.

10 Można zauważyć, że każda z cząsteczek tych czterech prostaglandyn F posiada kilka centrów asymetrii. Jak to zaznaczono, gdy R<sub>4</sub> oznacza atom wodoru, wzór 1 określa szczególną, optycznie czynną odmianę prostaglandyn F, uzyskiwanych z tkanek pewnych ssaków, np. owczych gruczołów pęcherzykowych, świńskiego płuca lub z ludzkiej plazmy nasiennej albo przez redukcję grupy karbonylowej i/lub wiązania podwójnego otrzymanych w ten sposób prostaglandyn (patrz na przykład Bergstrom i in. Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) i cytowane tam odnośniki).

Związki będące lustrzanym odbiciem związku o wzorze 1 oznaczają enancjomery tych samych czterech prostaglandyn F. Mieszaniny racemiczne tych czterech prostaglandyn F zawierają równą ilość cząsteczek obu enancjomerów; związki racemiczne opisuje zatem dokładnie wzór 1 wraz z jego lustrzanym odbiciem. Dla wygody przyjęto, że terminy dwuhydro-PGF<sub>1</sub>α, PGF<sub>1</sub>α, PGF<sub>2</sub>α i PGF<sub>3</sub>α oznaczają w dalszym opisie optycznie czynne odmiany prostaglandyny F o tej samej konfiguracji absolutnej co PGF<sub>1</sub>α otrzymywana z tkanek ssaków. W odniesieniu do mieszaniny racemicznej jednej z tych prostaglandyn F, przed nazwą prostaglandyny używane będzie określenie „racemiczna”, a zatem będą to racemiczna dwuhydro-PGF<sub>1</sub>α, racemiczna PGF<sub>1</sub>α, racemiczna PGF<sub>2</sub>α i racemiczna PGF<sub>3</sub>α.

Jeśli R<sub>4</sub> we wzorze 1 lub we wzorze 1 w połączeniu z jego lustrzanym odbiciem oznacza grupę alkilową o 1 do 4 atomach węgla, wzór określa estry alkilowe tych czterech optycznie czynnych prostaglandyn F i tych czterech racemicznych prostaglandyn F.

Przykładami grup alkilowych o 1 do 4 atomach węgla są grupy: metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, s-butylowa i t-butylowa.

Jak to powyżej wspomniano, znane są w chemii optycznie czynne dwuhydro-PGF<sub>1</sub>α, PGF<sub>1</sub>α, PGF<sub>2</sub>α i PGF<sub>3</sub>α o konfiguracji absolutnej przedstawionej ogólnym wzorem 1. Znane są również odmiany racemiczne PGF<sub>1</sub>α i PGF<sub>2</sub>α [patrz np. Just i in., J. Am. Chem. Soc. 91, 5364 (1969), Corey i in., J. Am. Chem. Soc. 90, 3245 (1968) i Schneider, Chemical Communications (Wielka Brytania), 304 (1969)].

Racemiczną dwuhydro-PGF<sub>1</sub>α otrzymuje się łatwo przez katalityczne uwodornienie racemicznej PGF<sub>1</sub>α lub racemicznej PGF<sub>2</sub>α, np. w obecności węgla drzewnego zawierającego 5% palladu jako katalizatora w roztworze octanu etylu w temperaturze 25°C i w obecności wodoru pod ciśnieniem 1 atmosfery. Racemiczną PGF<sub>3</sub>α otrzymuje się łatwo przez redukcję estru metylowego racemicznej PGF<sub>3</sub> borowodorkiem sodu lub nowym sposobem według wynalazku poprzedzającym hydrolizę.

Ester metylowy racemiczny PGF<sub>3</sub> również znany jest w chemii [patrz Axen i in., Chemical Communication 602 (1970)].

Znane są także estry alkilowe tych optycznie czynnych i racemicznych prostaglandyn F, bądź otrzymuje się je znanymi w chemii metodami, na przykład w reakcji kwasu odpowiadającego prostaglandynie F o wzorze 1 (R<sub>4</sub> oznacza atom wodoru) z właściwym dwuazowęglowodorem lub w reakcji soli srebrowej tego kwasu z odpowiednim jodkiem alkilu.

Różne optycznie czynne i racemiczne prostaglandyny F oraz ich estry alkilowe objęte ogólnym wzorem 1 jak i tym wzorem w połączeniu z jego lustrzanym odbiciem, znajdują zastosowanie w farmacji; w szczególności odnosi się to do PGF<sub>2</sub>α, (patrz np. Bergstrom i in., ibidem oraz cytowane tam odnośniki; Wiqvist i in., The Lancet, 889 (1970) i Karim i in., J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 76, 769 (1969)). Inne, powyżej wspomniane optycznie

czynne i racemiczne prostaglandyny F oraz różne estry alkilowe są użyteczne do tych samych celów, [patrz np. Ramwell i in. Nature, 221, 1251 (1969)]. Wiadomo, że optycznie czynne i racemiczne prostaglandyny F, jak i ich estry alkilowe, objęte ogólnym wzorem 1 oraz wzorem tym w połączeniu z jego lustrzanym odbiciem otrzymuje się przez redukcję grupy karbonylowej w odpowiedniej optycznie czynnej lub racemicznej prostaglandynie E o ogólnym wzorze 2 (lub o tym wzorze w połączeniu z jego lustrzanym odbiciem), w którym X, Y, Z i R<sub>4</sub> mają wyżej podane znaczenie dla wzoru S. Te optycznie czynne i racemiczne reagenty znane są lub otrzymuje się je znanymi w chemii metodami. Jak widać wzór 2 różni się od wzoru 1, tym, że w pozycji 9 pierścienia posiada grupę karbonylową zamiast grupy alfa-hydroksylowej.

Do tego rodzaju redukcji stosuje się dowolny, znany czynnik redukujący grupę karbonylową, który nie redukuje grupy estrowej lub kwasowej a redukuje wiązanie podwójne węgiel—węgiel o ile jest ono niepożądane. Przykładem takich czynników są: borowodorki metali, zwłaszcza sodu, potasu i cynku, wodorek (trój-t-butoksylo) litowoglinowy, trójalkoksyłowe borowodorki metali, np. trójmetoksyborowodorek sodu, borowodorek litu, wodorek dwuizobutyloglinu oraz w przypadku redukcji wiązania podwójnego węgiel—węgiel a zwłaszcza cis, bez trudności stosuje się borowodory, np. dwuizobutyloborowodór.

Jedyny poważny problem przy wytwarzaniu prostaglandyn F o ogólnym wzorze 1 (grupa α-hydroksylowa w pozycji 9) tymi znanymi metodami stanowi jednoczesne powstawanie odpowiednich izomerycznych prostaglandyn Fβ (grupa β-hydroksylowa w pozycji 9), przy czym zazwyczaj izomer F jest produktem dominującym. Na przykład, w wyniku redukcji optycznie czynnej PGE<sub>1</sub> o konfiguracji naturalnej przy użyciu borowodorku sodu otrzymuje się 35 części PGF<sub>1</sub>α i 65 części PGF<sub>1</sub>β.

Podobnie, przez redukcję optycznie czynnej PGE<sub>2</sub> o konfiguracji naturalnej przy użyciu borowodorku sodu otrzymuje się 42 części PGF<sub>2</sub>α i 58 części PGF<sub>2</sub>β. Analogicznie, w wyniku redukcji racemicznej PGE<sub>2</sub> uzyskuje się 45 części racemicznej PGF<sub>2</sub>α i 55 części PGF<sub>2</sub>β, (patrz Schneider, ibidem). Wymienione produkty uboczne typu PGFβ mają odmienne własności farmakologiczne niż odpowiadające im związki PGFα. Dlatego też, mieszaninę izomerów alfa i beta nie zawsze można stosować zamiast czystych związków alfa i te dwa izomery trzeba rozdzielać w przypadku zastosowania związku PGFα.

Rozdzielanie przeprowadza się łatwo, niemniej jednak gdy pożądanym jest związek PGFα, to izomer PGFβ traktuje się jako niepożądany, odpadowy produkt uboczny. W przypadku zastosowania jako zredukowanego substratu niższego estru alkilowego PGE, np. estru metylowego PGE<sub>2</sub> zamiast kwasu PGE, obserwuje się zazwyczaj nieznaczne zwiększenie stosunku ilości PGFα do PGFβ. Jeśli korzystne jest zastosowanie tego ostatniego esteru PGF hydrolyzuje wówczas do kwasu PGF. Występowanie estrów PGFβ w dużych ilościach stanowi jednak wciąż jeszcze poważny problem produkcyjny i eko-

nomiczny, w wypadku zapotrzebowania na kwas lub ester typu PGF $\alpha$ .

Obecnie stwierdzono, że istnieje nowy, bardzo użyteczny i ekonomiczny sposób wytwarzania związków PGF $\alpha$  o ogólnym wzorze 1 z odpowiednich związków PGE. Zgodnie z tym sposobem proces prowadzi się trójstopniowo: redukcja grupy karbonylowej pierścienia związku o ogólnym wzorze 3, w którym X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie dla wzoru 1, A oznacza grupę alkilową o 1 do 4 atomach węgla, grupę fenyłową niepodstawioną lub podstawioną 1 lub 2 atomami fluoru, chloru lub grupę alkilową o 1 do 4 atomach węgla albo grupę aryloalkilową o 7 do 12 atomach węgla i R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru lub grupę —Si—(A); jeśli R<sub>4</sub> we wzorze 1 produktu ma oznaczać atom wodoru albo grupę alkilową o 1 do 4 atomach węgla jeśli R<sub>4</sub> ma oznaczać tę grupę alkilową w produkcie; hydroliza uzyskanego produktu redukcji; wydzielenie 9 $\alpha$ -hydroksy kwasu lub estru z mieszaniny reakcyjnej po hydrolizie. Optycznie czynne i racemiczne reagenty o wzorze 3 otrzymuje się przez silylację odpowiedniej prostaglandyny E o wzorze 2.

W wyniku redukcji otrzymuje się również produkt pośredni o ogólnym wzorze 4, w którym X, Y, Z, A i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie. Produkt stanowi zazwyczaj mieszaninę izomerów alfa i beta i wówczas głównym składnikiem jest izomer alfa. Jednak w pewnych przypadkach, produkt pośredni o wzorze 4 jest całkowicie izomerem alfa.

Dla jasności, sposób według wynalazku dotyczący wytwarzania kwasu i estrów alkilowych o ogólnym wzorze 1 będzie omówiony osobno.

Na schemacie 1 przedstawiono nowy sposób według wynalazku prowadzący do wytworzenia związków o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>4</sub> oznacza atom wodoru, tj. kwasów typu PGF $\alpha$ . Na schemacie 2 przedstawiono nowy sposób według wynalazku, prowadzący do wytworzenia związków o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>4</sub> oznacza grupę alkilową o 1 do 4 atomach węgla, tj. estrów alkilowych typu PGF $\alpha$ . Na schematach 1 i 2, symbole X, Y, Z i A mają wyżej podane znaczenie.

Symbol A w grupie —Si—(A), oznacza tę samą lub różne grupy. Na przykład —Si—(A), może oznaczać grupę trójmetylosilylową, dwumetylofenylosilylową lub metylofenylobenzoylosilylową. Na schemacie 1, R<sub>4</sub> oznacza atom wodoru lub grupę —Si—(A), w której —A ma wyżej podane znaczenie. Na schemacie 2, R<sub>4</sub> oznacza grupę alkilową o 1 do 4 atomach węgla.

Zgodnie ze schematami 1 i 2, kwas typu PGE o ogólnym wzorze 5 i ester typu PGE o ogólnym wzorze 9 przeprowadza się znanymi w chemii metodami w pochodne silylowe o ogólnych wzorach odpowiednio 6 i 10. (Patrz na przykład Pierce, *Silylation of Organic Compounds*, Pierce Chemical Co., Rockford, III, 1968.) Stosując zgodnie ze znanymi metodami wystarczająco silny czynnik silylujący, obie grupy hydroksylowe w reagentach typu PGE o ogólnym wzorze 6 lub 9, przeprowadza się w grupy —O—Si—(A).

Czynniki silylujące są znane i otrzymuje się je znanymi w chemii metodami. (Patrz na przykład

Post, *Silicones and Others Organic Silicon Compounds*, Reinhold Publishing Corp., New York, N.Y. 1949). O ile reagentem jest kwas typu PGE o ogólnym wzorze 5, zastosowanie nadmiaru czynnika silylującego i dłuższego czasu reakcji prowadzi również do przekształcenia grupy —COOH w grupę —COO—Si—(A). Zgodnie ze sposobem według wynalazku, estryfikacja grupy COOH w kwasie typu PGE o wzorze 5 do grupy —COO—Si—(A), nie ma istotnego znaczenia.

Zgodnie ze schematami 1 i 2, produkty przejściowe typu dwu- lub trójmetylowych pochodnych PGE o ogólnym wzorze 6 i dwusilylowych pochodnych o ogólnym wzorze 10 redukuje się do odpowiednich produktów przejściowych typu pochodnych silylowych PGF o ogólnym wzorze odpowiednio 7 i 11. Tego rodzaju redukcję grupy karbonylowej w pierścieniu przeprowadza się znanymi w chemii metodami dla redukcji tej grupy w znanych związkach typu PGE. (Patrz na przykład Bergstrom i in. *Archiv Kemi*, 19, 583, 1963 i *Acta Chem. Scand.* 16, 969, 1962 oraz patent angielski nr 1 097 533). Użytecznymi czynnikami redukującymi są wspomniane już czynniki znajdujące zastosowanie do redukcji PGE<sub>1</sub> i PGE<sub>2</sub>, na przykład redukujące bezpośrednio do mieszaniny PGF $\alpha$  i PGF $\beta$ . Najkorzystniejsze do tego celu jest zastosowanie borowodorków metali, a zwłaszcza borowodorków sodu, potasu i cynku.

Zgodnie ze schematami 1 i 2, produkty pośrednie typu dwu- lub trójmetylowych pochodnych PGF o ogólnym wzorze 7 i dwusilylowych pochodnych PGF o ogólnym wzorze 11, hydrolizuje się do odpowiednich kwasów typu PGF i estrów typu PGF o ogólnych wzorach odpowiednio 8 i 12. Takie reakcje hydrolizy przeprowadza się znanymi metodami otrzymywania alkoholi i kwasów karboksylowych odpowiednio z eterów silylowych i estrów silylowych. (Patrz na przykład Pierce, *ibidem*, zwłaszcza str. 447).

Właściwe środowisko reakcji stanowi mieszanina wody z wystarczającą do uzyskania homogenicznej mieszaniny reakcyjnej ilością mieszającego się z wodą rozcieńczalnika organicznego. Hydrolizę przyspiesza się dodając w katalitycznej ilości kwas organiczny lub nieorganiczny. Czas trwania hydrolizy określa w pewnej mierze temperatura reakcji. W temperaturze 25°C i w mieszaninie wody z metanolem reakcja przebiega zazwyczaj w ciągu kilku godzin. W temperaturze 0°C hydroliza trwa na ogół kilka dni.

Zgodnie ze schematami 1 i 2, każdy z kwasów typu PGF o ogólnym wzorze 8 i estrów typu PGF o ogólnym wzorze 12 stanowi zazwyczaj mieszaninę izomerów 9 $\alpha$  i 9 $\beta$ . Jak powyżej wspomniano, mieszaniny kwasów lub estrów typu PGF $\alpha$  i PGF $\beta$  otrzymuje się również na drodze bezpośredniej redukcji grupy karbonylowej odpowiednich kwasów lub estrów typu PGE.

Zupełnie nieoczekiwanie, mieszaniny związków o ogólnych wzorach 8 i 12, wytwarzane sposobami przedstawionymi odpowiednio na schematach 1 i 2, zawierają dużą ilość pożądanego izomeru alfa i małą ilość mniej potrzebnego izomeru beta, w przeciwieństwie do przypadku bezpośredniej redukcji

kwasu typu PGE do kwasu typu PGF znanymi metodami. Z tego względu, nowe sposoby będące przedmiotem wynalazku oznaczają znaczny postęp w tej dziedzinie.

W razie potrzeby, pożądaną kwasu typu PGF $\alpha$  lub ester typu PGF $\alpha$  oddziela się znanymi metodami od kwasu typu PGF $\beta$  lub estru typu PGF $\beta$ , w mieszaninach związków o ogólnym wzorze 8 i 12. Do rozdzielania izomerów korzystne zastosowanie znajdują znane metody rozdzielania kwasów lub estrów typu PGF $\alpha$  i PGF $\beta$ , uzyskiwanych przez bezpośrednią redukcję grupy karbonylowej odpowiedniego estru lub kwasu typu PGE. (Patrz na przykład Schneider, *ibidem*; Bergstrom i in., *Arkiv Kemi*, 19, 563, 1963 i *Acta Chem. Scand.*, 16, 569, 1962; patent angielski nr 1 097 533; Granstrom i in., *J. Biol. Chem.* 240, 457, 1965 i Green i in., *J. Lipid Research*, 5 117, 1964).

Sposób według wynalazku objaśniają następujące przykłady:

Przykład I. Roztwór 0,50 g PGE $_2$  w 10 ml dwuchlorometanu miesza się z nadmiarem dwuazometanu w roztworze eterowym. Reakcję prowadzi się w ciągu 10 minut w temperaturze 25°C i mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha w pozostałość, ester metylowy, rozpuszcza się w 25 ml bezwodnego tetrahydrofuranu. Chroniąc od wilgoci, dodaje się 5 ml heksametylodwusilazanu i 1 ml trójmetylochlorosilanu i uzyskaną mętną, białą mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 25°C w ciągu 16 godzin.

Mieszaninę odparowuje się następnie w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem i jako pozostałość otrzymuje się osad i olej. Do tej mieszaniny dodaje się dwukrotnie po 25 ml benzenu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 135 ml metanolu i roztwór chłodzi się do temperatury 0°C. Chroniąc od wilgoci oraz utrzymując temperaturę 0°C, w ciągu 2 minut dodaje się roztwór 0,50 g borowodoru sodu w 25 ml metanolu o temperaturze -5°C. Uzyskaną mieszaninę miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze 0°C, dodaje się 2 ml acetonu i ponownie miesza w ciągu 10 minut.

Następnie dodaje się 0,8 ml kwasu octowego i mieszaninę odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 10 ml. Mieszaninę rozcieńcza się 25 ml nasyconego, wodnego roztworu chlorku sodu i trzykrotnie ekstrahuje octanem etylu. Połączone ekstrakty octanu etylu suszy się i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 25 ml metanolu i rozcieńcza 10 ml wody. Mieszaninę podgrzewa się następnie do temperatury 25°C w ciągu 16 godzin i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia metanolu.

Uzyskaną pozostałość ponownie trzykrotnie ekstrahuje się octanem etylu. Połączone ekstrakty suszy się i odparowuje, a pozostałość rozdziela chromatograficznie na 50 g żelu krzemionkowego (Merck Darmstadt) eluując kolejno 250 ml 50% roztworu octanu etylu w Skellysolve B (mieszanina izomerycznych heksanów), 250 ml 75% roztworu octanu etylu w Skellysolve B, 750 ml octanu etylu i 250 ml octanu etylu zawierającego 10% metanolu. Po odparowaniu eluatów octanu etylu otrzymuje się

0,375 g estru metylowego PGF $\alpha$ . W wyniku odparowania eluatów octanu etylu — metanol otrzymuje się mieszaninę estrów metylowych PGF $\alpha$  i PGF $\beta$ , zawierającą 20% wagowych estru metylowego PGF $\alpha$ .

Przykład II. Roztwór 16,0 g PGE $_2$  w 150 ml dwuchlorometanu miesza się z nadmiarem dwuazometanu w roztworze eterowym.

Reakcję prowadzi się w ciągu 10 minut w temperaturze 25°C i do żółtego roztworu dodaje się kilka kropli kwasu octowego w celu rozłożenia nadmiernej ilości dwuazometanu. Uzyskany roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostający ester metylowy rozpuszcza w 300 ml bezwodnego tetrahydrofuranu. Chroniąc od wilgoci, wprowadza się 50 ml heksametylodwusilazanu i 10 ml trójmetylochlorosilanu oraz uzyskaną mieszaninę miesza się powoli w ciągu 20 godzin w temperaturze 25°C.

Mętną, białą mieszaninę odparowuje się następnie w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem aż do uzyskania konsystencji syropu. Do tego syropu dodaje się dwukrotnie 200 ml bezwodnego benzenu i za każdym razem mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się następnie w 2500 ml metanolu, schłodzonego uprzednio do temperatury 5°C. Uzyskany roztwór chłodzi się do temperatury 0°C, miesza i dodaje się do niego roztwór 46 g borowodoru sodu w 2500 ml metanolu, ochłodzonego do temperatury -10°C. Roztwór ten wprowadza się porcjami w ciągu 10 minut z taką szybkością aby temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła do 10°C.

Całą mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 10 minut w temperaturze 10°C. Następnie, dodaje się 50 ml acetonu i miesza w ciągu następnych 10 minut. Dodaje się 75 ml kwasu octowego i mieszaninę zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40 do 50°C do objętości 1000 ml. Wprowadza się 200 ml wody i mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 25°C, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia metanolu. Uzyskaną pozostałość czterokrotnie ekstrahuje się octanem etylu.

Połączone ekstrakty przemycza się wodnym, nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości benzenu i roztwór rozdziela chromatograficznie na 1 kg żelu krzemionkowego, nasyconego 50% roztworem octanu etylu w Skellysolve B. Eluuje się kolejno: A) 5 l 50% roztworu octanu etylu w Skellysolve B; B) 5 l 75% roztworu octanu etylu w Skellysolve B; C) 2 l octanu etylu; D) 1 l octanu etylu; E) 1 l octanu etylu; F) 10 l octanu etylu; G) 1 l octanu etylu; H) 1 l 10% roztworu metanolu w octanie etylu i 4 l 10% roztworu metanolu w octanie etylu. Eluaty zbiera się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po odparowaniu eluatu F otrzymuje się 9,67 g estru metylowego PGF $\alpha$ .

Pozostałość z eluatu E oraz łączną pozostałość eluatów D i G osobno rozdziela się chromatograficznie opisanym sposobem z zastosowaniem proporcjonalnie mniejszych ilości żelu krzemionkowe-

go i rozpuszczalników. W ten sposób otrzymuje się dodatkowo 1,73 g estru metylowego PGF<sub>2</sub>.

Powtarzając sposób postępowania podany w przykładach I i II, lecz z zastosowaniem estru metylowego dwuhydro-PGE<sub>1</sub>, estru metylowego PGE<sub>1</sub> i estru metylowego PGE<sub>2</sub> zamiast estru metylowego PGE<sub>2</sub>, otrzymuje się mieszaniny estrów metylowych PGF, zawierające w głównej mierze, odpowiednio ester metylowy dwuhydro-PGF<sub>1α</sub>, ester metylowy PGF<sub>1α</sub> i ester metylowy PGF<sub>3α</sub>. Estrы PGF<sub>α</sub> wydziela się z mieszaniny produktów redukcji sposobami opisanymi w przykładach I i II.

Również, powtarzając sposoby postępowania podane w przykładach I i II, lecz z zastosowaniem estru metylowego racemicznej dwuhydro-PGE<sub>1</sub>, estru metylowego racemicznej PGE<sub>1</sub>, estru metylowego racemicznej PGE<sub>2</sub> i estru metylowego racemicznej PGE<sub>3</sub> zamiast estru metylowego PGE<sub>2</sub>, otrzymuje się mieszaniny estrów metylowych racemicznej PGF zawierające w głównej mierze, odpowiednio ester metylowy dwuhydro-PGF<sub>1α</sub>, ester metylowy racemicznej PGF<sub>1α</sub>, ester metylowy racemicznej PGF<sub>2α</sub> i ester metylowy racemicznej PGF<sub>3α</sub>. Estrы PGF wydziela się z mieszaniny produktów redukcji według przykładów I i II.

Powtarzając sposoby postępowania podane w przykładach I i II, każdy z estrów etylowych, propylowych, butylowych, izobutylowych, s-butylowych i t-butylowych, dwuhydro-PGE<sub>1</sub>, racemicznej dwuhydro-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>, racemicznej PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, racemicznej PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub> i racemicznej PGE<sub>3</sub> przeprowadza się w odpowiednie mieszaniny estrów PGF, zawierające w głównej mierze ester PGF<sub>α</sub>. Każdy z tych estrów PGF<sub>α</sub> wydziela się z mieszaniny produktów redukcji jak w przykładach I i II.

Powtarzając sposoby postępowania podane w przykładach I i II, lecz wytwarzając estrы dwu(trójfenylosililowe i dwu(trójbzenzylosililowe) estrów metylowych, etylowych, propylowych, izopropylowych, butylowych, izobutylowych, s-butylowych i t-butylowych dwuhydro-PGE<sub>1</sub>, racemicznej dwuhydro-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>, racemicznej PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, racemicznej PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub> i racemicznej PGE<sub>3</sub>, otrzymuje się mieszaniny estrów PGF, zawierające w głównej mierze estrы PGF<sub>α</sub>. Każdy z tych estrów PGF<sub>α</sub> wydziela się z mieszaniny produktów reakcji jak w przykładach I i II.

Powtarzając sposób postępowania podany w przykładach I i II lecz z zastosowaniem borowodoru potasu, borowodoru cynku, wodoru trójt-butoksylitowoglinowego, trójmetyksyborowodoru sodu, borowodoru litu i wodoru dwuizobutylglinu zamiast borowodoru sodu, otrzymuje się mieszaniny estrów metylowych PGF<sub>2</sub> zawierające w głównej mierze ester metylowy PGF<sub>α</sub>, który wydziela się z mieszaniny produktów redukcji jak w przykładach I i II.

Przykład III. Do zabezpieczonego przed wilgocią i utrzymanego w atmosferze azotu roztworu 0,400 g PGE<sub>2</sub> w 40 ml tetrahydrofuranu dodaje się w temperaturze 25°C 8 ml heksametylodwusilazanu i 1,6 ml trójmetylochlorosilanu. Uzyskaną, mętną zawiesinę miesza się w atmosferze azotu w ciągu 16 godzin w temperaturze 25°C a potem odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość

dwukrotnie rozpuszcza się w toluenie i za każdym razem odparowuje w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 105 ml metanolu, chroni od wilgoci i do tego roztworu o temperaturze 0°C dodaje porcjami, w ciągu 1 minuty, roztwór 0,40 g borowodoru sodu w 20 ml metanolu o temperaturze 0°C. Uzyskaną mieszaninę utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 20 minut i dodaje 2 ml acetonu. Następnie wprowadza się 0,5 ml kwasu octowego i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje metanol. Pozostałość miesza się z 5 ml wody, zakwasza 3n-kwasem solnym do pH2, nasycza chlorkiem sodu i czterokrotnie ekstrahuje octanem etylu.

Połączone ekstrakty przemycia się wodnym, nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml metanolu. Roztwór rozcieńcza się 3 ml wody i mieszaninę utrzymuje w temperaturze 5°C w ciągu 100 godzin. Mieszaninę odparowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem i wodną pozostałość nasycza chlorkiem sodu i ekstrahuje octanem etylu.

Po wysuszeniu i odparowaniu ekstraktu, otrzymuje się pozostałość, którą rozdziela się chromatograficznie na 50 g przemytego kwasem żelu krzemionkowego (Silicar CC4) i eluuje się kolejno 250 ml 50% roztworu octanu etylu w Skellysolve B, 250 ml 75% octanem etylu w Skellysolve B, 750 ml octanu etylu i 500 ml octanu etylu zawierającego 5% metanolu. Od momentu gdy czoło rozpuszczalnika osiągnie dno kolumny zbiera się frakcje po 50 ml. Frakcje 16 do 28 łączy się i po odparowaniu otrzymuje się 0,289 g PGF<sub>2α</sub>. Po odparowaniu frakcji 29 otrzymuje się 0,013 g PGF<sub>2α</sub> zawierającej śladowe ilości PGF<sub>2β</sub>. Frakcje 30 do 34 łączy się i po odparowaniu otrzymuje się 0,059 g PGF<sub>2β</sub> zawierającej 15% PGF<sub>2α</sub>.

Przykład IV. Do roztworu 10,0 g PGE<sub>2</sub> w 200 ml bezwodnego tetrahydrofuranu dodaje się miesząc, w temperaturze 25°C 40 ml heksametylodwusilazanu i następnie 10 ml trójmetylochlorosilanu. Mieszaninę zabezpiecza się przed dostępem wilgoci i miesza powoli w temperaturze 25°C w ciągu 16 godzin.

Mieszaninę odparowuje się w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem, aż do uzyskania konsystencji syropu. Syrop rozcieńcza się następnie dwukrotnie kilkoma objętościami benzenu i każdorazowo odparowuje w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną pozostałość rozpuszcza się w 1600 ml metanolu, schłodzonego uprzednio do temperatury 5°C. Roztwór ten chłodzi się do temperatury -10°C i szybko wprowadza roztwór 28 g borowodoru sodu w 1600 ml metanolu, schłodzonego uprzednio do temperatury -10°C. Jednocześnie roztwór miesza się energicznie i chłodzi, tak aby utrzymać temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 5°C. Reakcję prowadzi się w atmosferze azotu. Uzyskaną mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 10 minut, a następnie dodaje 30 ml acetonu, ponownie miesza w ciągu 10 minut dodaje się 42 ml kwasu octowego.

Zobojętniony roztwór zateża się w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 700 ml i po dodaniu 130 ml wody, mieszaninę po-

zostawia się na okres 4 godzin w temperaturze 25°C. W celu usunięcia metanolu, mieszaninę za-  
tęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość  
zakwasza się 2n kwasem solnym do pH 2,5 i cze-  
terokrotnie ekstrahuje octanem etylu. Połączone eks-  
trakty dwa razy przemywa się wodnym, nasyconym  
roztworem chlorku sodu, suszy nad bezwodnym  
siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszo-  
nym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości dwu-  
chlorometanu i roztwór rozdziela się chromatogra-  
ficznie na 700 g przemytego kwasem żelu krze-  
mionkowego (Silicar CC4), nasyconego 50% ro-  
ztworem octanu etylu w Skellysolve B. Eluuje się  
kolejno 3500 ml 50% roztworu octanu etylu w  
Skellysolve B, 7000 ml 75% octanu etylu w Skelly-  
solve B, 3500 ml octanu etylu i 3500 ml 5% ro-  
ztworu metanolu w Skellysolve B oraz zbiera się  
frakcje po 700 ml. Frakcje 8 do 15 łączy się i po  
odparowaniu otrzymuje się 6,68 g PGF<sub>2</sub>α. Po od-  
parowaniu połączonych frakcji 21 do 25 otrzymuje  
się krystaliczną pozostałość, z której po krystali-  
zacji uzyskuje się 1,37 g PGF<sub>2</sub>β. Ług macierzysty  
z tej krystalizacji odparowuje się, a pozostałość  
łączy z pozostałością po odparowaniu frakcji 16 do  
20. Połączone pozostałości rozdziela się w ten sam  
sposób z zastosowaniem proporcjonalnie mniejszych  
ilości żelu krzemionkowego i rozpuszczalników i o-  
trzymuje się dodatkowo 1,24 g PGF<sub>3</sub>α.

Powtarzając sposób postępowania podany w przy-  
kładach III i IV, lecz z zastosowaniem kwasu dwu-  
hydro-PGE<sub>1</sub>, kwasu PGE<sub>1</sub> i kwasu PGE<sub>2</sub> zamiast  
kwasu PGE<sub>2</sub>, otrzymuje się mieszaniny PGF za-  
wierające w głównej mierze, odpowiednio dwuhy-  
dro-PGF<sub>1</sub>α, PGF<sub>1</sub>α i PGF<sub>2</sub>α, które wydziela się  
z tych mieszanin jak w przykładach III i IV.

Również powtarzając sposób postępowania podany  
w przykładach III, IV, lecz z zastosowaniem race-  
micznej dwuhydro-PGE<sub>1</sub>, racemicznej PGE<sub>1</sub>, race-  
micznej PGE<sub>2</sub> i racemicznej PGE<sub>3</sub> zamiast PGE<sub>2</sub>,  
otrzymuje się mieszaniny racemicznych PGF, za-  
wierające w głównej mierze, odpowiednio race-  
miczną dwuhydro-PGF<sub>1</sub>α, racemiczną PGF<sub>1</sub>α, race-  
miczną PGF<sub>2</sub>α i racemiczną PGF<sub>3</sub>α. Każdy z tych  
związków wydziela się z mieszaniny produktów  
redukcji jak w przykładach III i IV.

Powtarzając sposób postępowania podany w przy-  
kładach III i IV ale z wytworzeniem etero-estrów  
trójfenylosililowych i trójbenzylosililowych dwuhy-  
dro-PGE<sub>1</sub>, racemicznej dwuhydro-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>, race-

micznej PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, racemicznej PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub> i ra-  
cemicznej PGE<sub>3</sub>, otrzymuje się mieszaniny PGF za-  
wierające w głównej mierze odpowiednie PGF,  
które wydziela się z mieszaniny produktów reduk-  
cji jak w przykładach III i IV.

Powtarzając sposób postępowania podany w przy-  
kładach III i IV, lecz z zastosowaniem borowodor-  
ku potasu, bromowodoru cynku, wodoru trój-t-  
-butoksy/litowoglinowego trójmetoksyborowodoru  
sodu, borowodoru litu i wodoru dwuizobutylogli-  
nu zamiast borowodoru sodu, otrzymuje się mie-  
szaniny PGF<sub>2</sub> zawierające w głównej mierze PGF<sub>2</sub>,  
które wydziela się z mieszaniny produktów reduk-  
cji jak w przykładach III i IV.

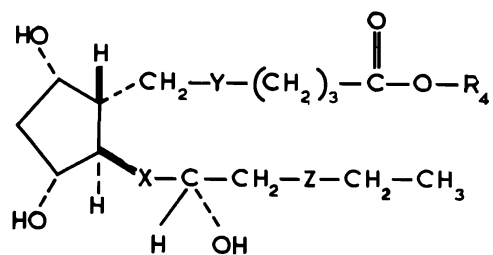
#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych prostaglandy-  
ny o ogólnym wzorze 1 i jego lustrzanym odbiciu,  
w którym X oznacza grupę -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> lub trans-  
-CH=CH- a Y i Z oznaczają grupę -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> albo  
X oznacza grupę trans-CH=CH-, Y oznacza grupę  
cis -CH=CH- i Z oznacza grupę -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> lub cis  
-CH=CH- oraz R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru lub grupę  
alkilową o 1 do 4 atomach węgla, **znamienny tym**,  
że redukuje się grupę karbonylową w pierścieniu  
optycznie czynnego związku lub racemicznego  
związku o ogólnym wzorze 3 i jego lustrzanym od-  
biciu, przy czym X, Y i Z mają wyżej podane zna-  
czenie, A oznacza grupę alkilową o 1 do 4 atomach  
węgla, grupę fenylową niepodstawioną lub podsta-  
wioną 1 lub 2 atomami fluoru, chloru lub grupę  
alkilową o 1 do 4 atomach węgla albo grupę ary-  
loalkilową o 7 do 12 atomach węgla oraz R<sub>1</sub> oznacza  
atom wodoru lub grupę -Si(A)<sub>3</sub>, jeśli R<sub>1</sub> oznacza  
atom wodoru albo R<sub>1</sub> oznacza grupę alkilową o 1  
do 4 atomach węgla gdy R<sub>1</sub> ma oznaczać grupę al-  
kilową, uzyskany produkt redukcji hydrolizuje się  
i z mieszaniny poreakcyjnej wydziela się 9-hydro-  
ksy kwas lub ester.

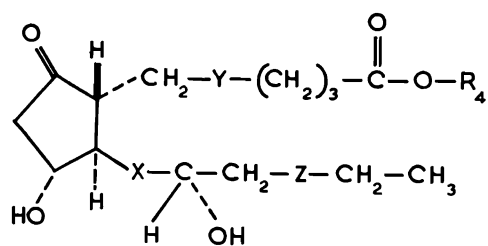
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że  
stosuje się związek w którym R<sub>1</sub> oznacza grupę  
metylową.

3. Sposób według zastrz. 1-2, **znamienny tym**, że  
stosuje się związek w którym A oznacza grupę me-  
tylową.

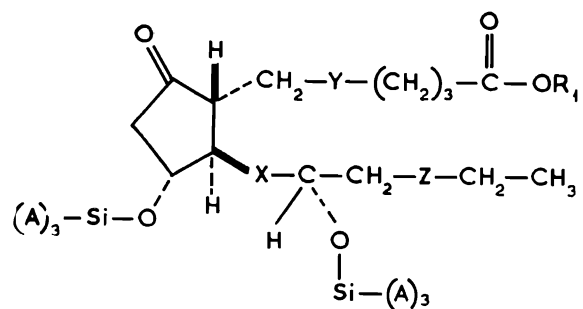
4. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że  
jako czynnik redukujący grupę karbonylową sto-  
suje się borowodorek sodu, borowodorek potasu lub  
borowodorek cynku.



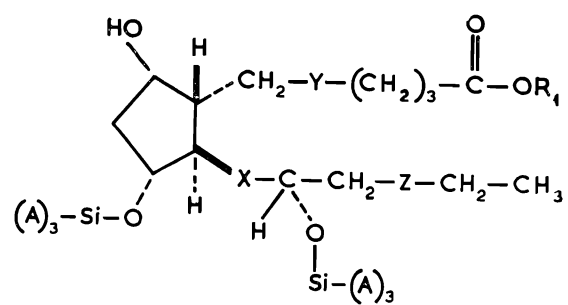
WZÓR 1



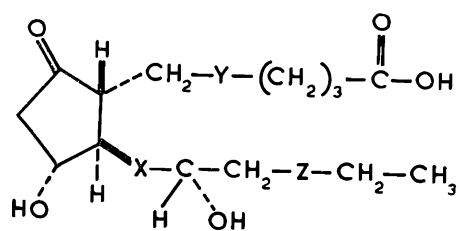
WZÓR 2



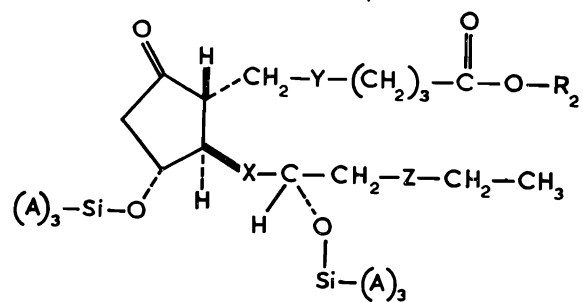
WZÓR 3



WZOR 4

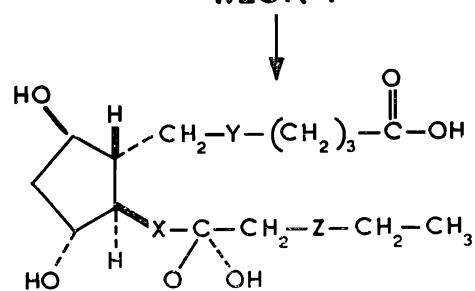
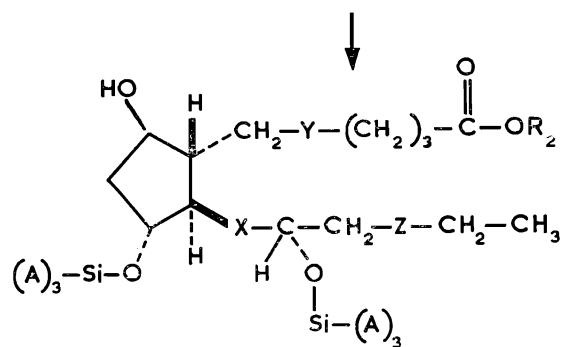


WZOR 5

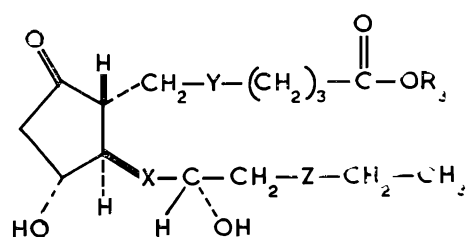


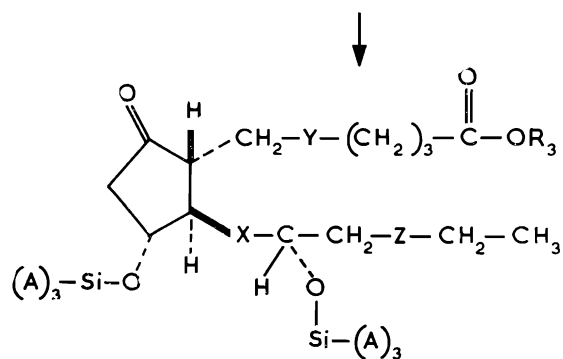
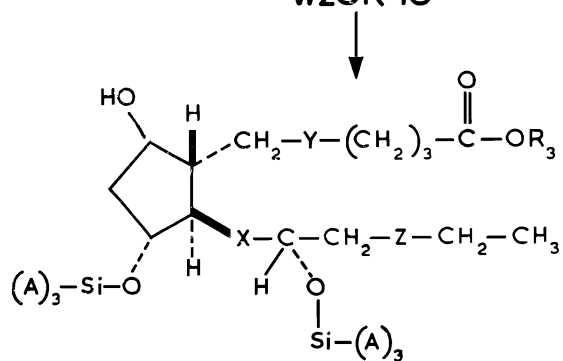
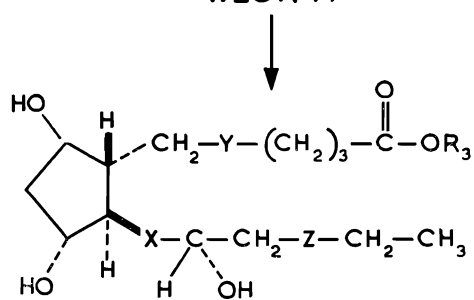
WZOR 6





SCHEMAT 1



**WZÓR 10****WZÓR 11****WZÓR 12****SCHEMAT 2**