



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 11.11.1969 (P. 136834)

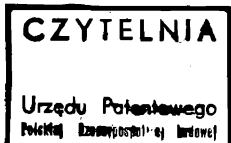
Pierwszeństwo: 12.11.1968 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 25. 02. 1976

MKP C07c 61/32
69/74

Int.Cl² C07C 177/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyn Typu F β , o właściwościach biologicznych użytecznych do celów farmakologicznych takich samych jak prostaglandyny F β .

W szczególności wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R₄ oznacza atom wodoru, w grupę alkilową o 1—8 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru lub grupę alkanoilową o 1—8 atomach węgla równa się 2, a Z oznacza grupę —CH₂CH₂—.

Przykładami grup alkilowych o 1—2 atomach węgla są grupy: metalowa, etylowa, propylowa, butylowa, pentylowa, heksylowa, heptylowa, oktylowa, oraz ich odmiany izomeryczne.

Przykładami grup alkanoilowych o 1—8 atomach węgla są grupy: formylowa, acetylowa, propionylowa, butyrylowa, walerylowa, heksanoilowa, heptanoilowa, oktanoilowa oraz ich odmiany izomeryczne.

Nowe związki o wzorze 1, przypominają nieco niektóre ze znanych prostaglandyn. Te ostatnie uważane są za pochodne kwasu prostanowego o wzorze 2.

Znana pochodna kwasu prostanowego, hormon gruczołu prostaty (prostaglandyna) F₂ β (PGF₂ β) ma budowę przedstawioną wzorem 3.

Związek o wzorze 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru a Z = —CH₂CH₂—, ma taką samą budowę jak PGF₂ β , z tym tylko wyjątkiem, że przed-

2

stawiony nowy związek posiada jeden atom węgla więcej w tym samym zawierającym grupę hydroksylową łańcuchu (ω — homo).

Ten nowy ω — homo związek PGF β o wzorze 1, posiada wyjątkowo silne działanie biologiczne i dlatego znajduje zastosowanie do wielu celów farmakologicznych.

Związki te stosowane są zamiast oksytacyny w celu przyspieszenia porodu u ciężarnych kobiet i samic zwierząt np. krów, owiec i świń, we właściwym terminie lub w okresie bliskim temu terminowi, a także u ciężarnych zwierząt z obumarłym płodem śródmacicznym w okresie około 20 tygodni przed terminem porodu. W tym celu, związek podaje się korzystnie dożylnie w postaci wlewu w dawkach 0,01 do 50 μ g na kg wagi ciała na minutę, aż do, lub prawie do zakończenia drugiego etapu porodu, tj. wydzielenia płodu. Związki te są szczególnie użyteczne gdy płód jest przenoszony (jeden do kilku tygodni), a naturalny poród nie zaczął się, lub w momencie gdy w 12 do 60 godzin po przerwaniu pęcherza naturalny poród jeszcze się nie zaczął.

Nowe związki o wzorze 1, stosowane są również do kontrolowania cyklu reprodukcyjnego samic ssaków w okresie jajeczkowania, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt takich jak małpy, szczury, króliki, psy, bydło i podobne. W tym celu, związki te podaje się systematycznie w dawkach na poziomie 0,01 do około 20 mg na kg wagi ciała samicy ssaka,

korzystnie w okresie zaczynającym się mniej więcej w czasie owulacji, a kończącym się w czasie menstruacji lub tuż przed nią, powodując w ten sposób niepłodność samicy w okresie owulacji, pomimo kontaktu ze zdolnym do zapłodnienia samcem.

Nowe związki o wzorze 1, znajdują zastosowanie jako środki obniżające ciśnienie krwi u ssaków z ludźmi włącznie. W tym celu podaje się je najczęściej w postaci wlewów dożylnych w ilości od około 0,01 do około 50 μg na kg wagi ciała na minutę, lub w postaci jednej lub kilku porcji o całkowitej dawce 25 do 500 μg na kg wagi ciała dziennie.

Nowe związki o wzorze 1, zwiększają przepływ krwi w nerce ssaków, zwiększając w ten sposób zawartość elektrolitu w moczu oraz jego objętość. Można je zatem stosować w przypadkach upośledzenia funkcji nerek, zwłaszcza przy zablokowaniu łożyska naczyniowego nerki. Związki te można, dla przykładu, stosować w celu łagodzenia i poprawy stanu w przypadkach obrzęku powstałego np. na skutek rozległych oparzeń powierzchniowych oraz w przypadkach szoku. W tych celach zaleca się podawanie tych związków najpierw w postaci zastrzyku, dożylnie w dawce rzędu 10 do 1000 μg na kg wagi ciała lub w postaci wlewu dożylnego w dawce rzędu 0,1 do 20 μg na kg wagi ciała na minutę aż do wystąpienia pożądanego efektu. Następne porcje podaje się dożylnie, śródmięśniowo lub podskórnie, w postaci zastrzyków lub wlewów, w dawkach rzędu 0,05 do 2 mg na kg wagi ciała dziennie.

Nowe związki o wzorze 1 wytwarza się przez redukcję grupy karbonylowej związków o wzorze 4. We wzorze 4, R_2 , R_4 , m, p i Z mają wyżej podane znaczenie.

Związki pośrednie o wzorze 4 stanowią ketony, które są związkami znanymi i otrzymuje się je znanymi metodami. Związki o wzorze 4, w którym R_2 i R_4 oznaczają atom wodoru, m = 2, a Z oznacza $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ opisali Beerthuis i współpracownicy, Rec. Trav. Chim. 8, 461 (1968).

Nowe związki o wzorze 1, w których R_1 oznacza grupę alkilową otrzymuje się przez redukcję grupy karbonylowej odpowiednich estrów alkilowych przedstawionych wzorem 4 półproduktów o charakterze ketonowym.

Nowe związki o wzorze 1, w których obydwa R_2 oznaczają grupy alkanoilowe otrzymuje się przez redukcję grupy karbonylowej w odpowiednich alkanoilowych pochodnych półproduktów ketonowych o wzorze 4, w którym obydwa podstawniki R_2 oznaczają grupy alkanoilowe.

Redukcję grupy karbonylowej w celu otrzymania związków o wzorze 1, przeprowadza się poddając odpowiednie ketony przejściowe o wzorze 4 reakcji z dowolnym czynnikiem redukującym grupę karbonylową, a nie reagującymi ani z grupą estrową ani z wiązaniami podwójnymi węgiel-węgiel. Przykładami takich czynników redukujących są borowodorki sodu lub potasu oraz wodorek (trój-t-butoksy) litowo-glinowy.

Wspomniane redukcje grupy karbonylowej przeprowadza się znanymi metodami stosowanymi do

redukcji pochodnych kwasu protanowego. Metody te opisano w pracach: Bergström et al., Acta Chem. Scand. 16, 969 (1962) oraz Anggard et al., J. Biol. Chem. 239, 4101 (1964). Jako rozpuszczalniki do reakcji stosuje się korzystnie niższe alkohole alifatyczne, jak metanol czy etanol, jakkolwiek stosuje się też inne rozpuszczalniki np. dioksan i eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego, zwłaszcza w połączeniu z niższymi alkoholami alifatycznymi.

Mimo, że 0,25 równoważnika borowodorku lub wodorku (trój-t-butoksy) litowo-glinowego jako czynnika redukującego wystarcza do zredukowania jednego równoważnika ketonu o wzorze 6, 7 lub 8, to jednak zaleca się stosowanie nadmiaru czynnika redukującego, korzystnie od około 1 do około 15 równoważników na równoważnik reagującego ketonu. Lepiej jest dodawać roztwór lub zawiesinę czynnika redukującego do ketonu, jakkolwiek można stosować również odwrotną kolejność. Do przeprowadzenia reakcji wystarczy zazwyczaj temperatura w granicach od 0° do około 50°C. Przy 25°C pożądana reakcja przebiega do końca w ciągu od około 0,5 do 2 godzin. Powstający związek kompleksowy przeprowadza się następnie znanym sposobem w żądany produkt, za pomocą rozcieńczonego kwasu, korzystnie solnego.

Pożądany produkt redukcji o wzorze 1 wyodrębnia się znanymi sposobami, np. przez odparowanie rozpuszczalnika i ekstrakcję pozostałej wodnej mieszaniny niemieszącym się z wodą rozpuszczalnikiem np. eterem dwuetylowym. Odparowanie tego rozpuszczalnika daje następnie pożądaný produkt. Opisane redukcje ketonów o wzorze 4 za pomocą borowodorku lub wodorku (trój-t-butoksy) litowo-glinowego prowadzą do powstania mieszaniny związku β -hydroksy i izomerycznego (epimerycznego) związku α -hydroksy. Składniki α i β mieszaniny izomerycznych hydroksyzwiązków rozdziela się znanymi metodami stosowanymi do rozdzielania analogicznych par izomerycznych pochodnych kwasu prostanowego. Metody te opisano np. w pracach Bergström et al., cytowana uprzednio, Granström et al., J. Biol. Chem. 248, 457 (1965) i Green et al., J. Lipid Research 5, 117 (1964). Najdogodniejszymi sposobami rozdziału są metody chromatografii podziałowej, o fazie normalnej i odwróconej, chromatografia cienkowarstwowa i metody rozdziału w przeciwnym kierunku.

Niżej podane przykłady ilustrują wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. ω -homo PGF₂ β (wzór 1, R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, m = 2 a Z = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Borowodorek sodu (140 mg) dodaje się stopniowo w trakcie mieszania w ciągu 3 minut do roztworu ω -homo PGE₂ (270 mg) w 10 ml metanolu w temperaturze -20°C. Otrzymaną mieszaninę miesza się przez 50 minut w temperaturze -20°C a następnie dodaje się 10 ml wody i zateża mieszaninę pod zmniejszonym ciśnieniem usuwając metanol. Dodaje się wodę (20 ml) i octan etylu (50 ml) do mieszanego koncentratu i zakwasza 3 ml 3n kwaśnego siarczanu potasowego, po czym dodaje się chlorek sodu w celu wysycenia fazy wodnej. Rozdziela się warstwy i warstwę wodną

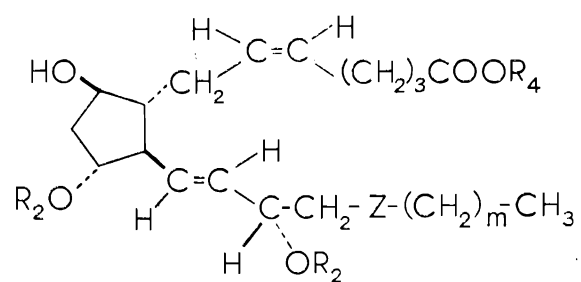
dwukrotnie ekstrahuje 50 ml octanu etylu. Warstwę octanu etylu i ekstrakty octanu etylu łączy się, suszy bezwodnym siarczanem sodu po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się nad 100 g przemytego kwasem żelu krzemionkowego, eluując sukcesywnie 400 ml octanem etylu — Skelly — solve B (60—40), 400 ml octan etylu — Skelly solve B (80—20), 400 ml octanu etylu, 1000 ml octanu etylu zawierającego 1% metanol, 1000 ml octanu etylu zawierającego 2% metanol, 1000 ml octanu etylu zawierającego 1% kwas octowy i 1000 ml etylu zawierającego 4% metanol i 2% kwas octowy, zawierając 200 ml frakcje. Frakcje 21—24 łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 6 ml acetonu. Dodaje się skelly solve B (10 ml) i mętny roztwór pozostawia w temperaturze 25°C na 15 godzin. Następnie dodaje się dalszą porcję Skellysolve B (13 ml) i pozostawia mieszaninę w temperaturze -20°C na 15 godzin otrzymując 45 mg ω -homo PGF₂ β w formie krystalicznej. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 88,0—89,3°C, absorpcja w podczerwieni przy 3210, 2700, 2250, 1705, 1315, 1305, 1195, 1040, 1005, 970 cm⁻¹.

Przykład II. Ester metylowy ω -homo-PGF₂ β (wzór 1, R₁ = CH₃; R₂ = H, m = 2, Z =

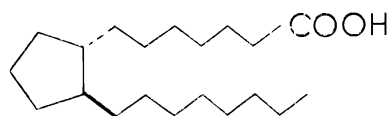
= -CH₂CH₂-). Zgodnie z powyższym przykładem w celu zredukowania ω -homo PGF₂, ester metylowy ω -homo-PGF₂ redukuje się do estru metylowego PGF₂ β wspólnie z estrem metylowym ω -homo-PGF₂ α . Ester metylowy — PGF₂ β wydziela się metodą chromatografii cienkowarstwowej (żel krzemionkowy dwukrotnie rozwijany mieszaniną 90:10 chloroform — metanol). Bardziej polarne pasmo zawierające 20 estru metylowego. PGF₂ β który ekstrahuje się z cienkiej płytki przy pomocy mieszaniny 1:1 aceton — metanol i odparowuje otrzymując ester metylowy ω -homo-PGF₂ β , R₁ 0,15 (płytką żelu krzemionkowego rozwiniętą mieszaniną 90:10 chloroform — metanol).

Zastrzeżenie patentowe

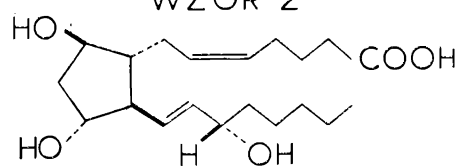
Sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyny o ogólnym wzorze 1, w którym R₂ oznacza atom wodoru lub grupę alkanoilową o 1—8 atomach węgla, R₄ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—8 atomach węgla, m jest 2, a Z oznacza -CH₂CH₂-, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 4, w którym R₂, R₄, m i Z mają wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę karbonylową.



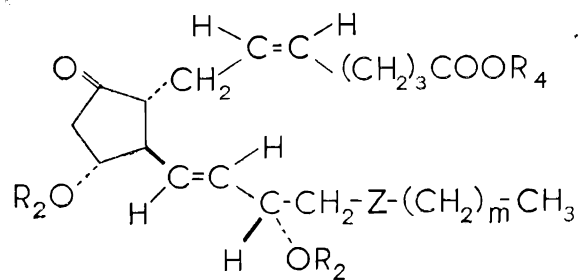
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4