



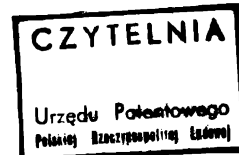
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.03.77 (P. 197005)

Pierwszeństwo: 31.03.76 Izrael

Zgłoszenie ogłoszono: 09.10.78

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1981



Int. Cl.² C07D 207/26
C07C 177/00

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: LABAZ, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyn, odpowiadających strukturze prostaglandyn szeregu E₁.

Budowę prostaglandyn E₁ przedstawia wzór 1. W skrócie prostaglandyny szeregu E₁ określa się jako „PGE₁” i przedstawia uproszczonym wzorem 2.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe pochodne prostaglandyn o ogólnym wzorze 3, w którym R₂, R₃ i R₄ takie same lub różne, oznaczają każdy atom wodoru lub grupę metylową, a R oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, w którym R₅ oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową, R₆ oznacza grupę metylową lub etylową a R₇ i R₈ gdy są różne, oznaczają każdy atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, albo R₇ i R₈, gdy są takie same, oznaczają każdy atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, przy czym gdy R₂, R₃, R₄, R₇ i R₈ wszystkie oznaczają atom wodoru, wówczas R₅ oznacza grupę metylową lub etylową.

Jedną z grup pochodnych prostaglandyn przedstawionych wzorem 3 stanowią związki, w których R₂, R₃ i R₄ każdy oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, w których R₅ oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową, R₆ oznacza grupę metylową lub etylową a R₇ i R₈, gdy są różne, oznaczają każdy atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach

2

węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym albo gdy R₇ i R₈ są takie same, każdy z nich oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, przy czym co najmniej jeden z podstawników R₂, R₃ i R₄ oznacza grupę metylową.

Korzystnymi pod względem farmakologicznym pochodnymi prostaglandyn o wzorze 3 są związki w których R₂, R₃ i R₄ każdy oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, w których R₅ oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową, R₆ oznacza grupę metylową a R₇ i R₈, które są takie same oznaczają każdy atom wodoru lub grupę metylową, przy czym gdy R₂, R₃, R₄, R₇ i R₈ wszystkie oznaczają atom wodoru, wówczas R₅ oznacza grupę etylową lub R₆ oznacza grupę etylową.

Do przykładowych związków tej grupy należą: DL- ω -karboksy-1-heksylo-5-(3'-hydroksy-3'-etylo-okten-1'-yl)-E(pirolidynon-2-[DL-8-aza-11-dezoksy-15-etylo-PGE₁]), DL- ω -karboksy-1-heksylo-5-(4',4'-dwumetylo-3'-hydroksyokten-1'-yl)-E(pirolidynon-2-(DL-8-aza-11-dezoksy-16,16-dwumetylo-PGE₁)), DL-1-/6'-karboksy-6'-metyloheksylo-/5'-/3'-hydroksy-okten-1'-yl)-E/pirolidynon-2-/DL-2-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁/, DL-1-/6'-karboksy-2'-metyloheksylo-/5-/3'-hydroksyokten-1'-yl)-E/pirolidynon-2-/DL-6-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁/, DL-1-/6'-karboksy-3'-metyloheksylo-/5-/3'-hydroksyokten-1'-yl)/pirolidynon-2-/DL-5-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁/.

Związki o wzorze 3 posiadają centra asymetrii i można je wytwarzać w postaci izomerów optycznych, izomerów położenia lub mieszanin takich izomerów. Mieszaniny izomerów rozdziela się, w miarę potrzeby, w odpowiednich etapach w znany sposób, prowadzący do otrzymania poszczególnych izomerów.

Tak więc, sposobami według wynalazku wytwarza się zarówno poszczególne izometry jak i ich mieszaniny.

Związki o wzorze 3 wytwarza się przez zmydlenie w środowisku alkoholowym, np. w metanolu, odpowiedniego estru 6 wzorze 6, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają poprzednio podane znaczenie, R_5 oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym a R_{10} oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, w których to wzorach wszystkie symbole mają znaczenie jak we wzorze 3, przy czym zmydlenie prowadzi się alkalicznie, np. wodorotlenkiem sodowym, po czym hydrolizuje się otrzymaną sól metalu alkalicznego związku o wzorze 6 działaniem silnego kwasu, np. kwasu solnego, wytwarzając żądany związek o wzorze 3.

Estry o wzorze 6, które są nowymi związkami wytwarza się w różny sposób, w zależności od ich budowy chemicznej.

Tak więc estry o wzorze 6, w którym R_{10} oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_5 , R_7 i R_8 mają poprzednio podane znaczenie, wytwarza się z pochodnej pirolidynonu o ogólnym wzorze 7, w którym R_2 , R_3 , R_4 , R_7 i R_8 mają znaczenie jak we wzorze 3, a R_{12} oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, w następujący sposób:

a) Estry o wzorze 6, w którym R_5 w grupie o wzorze 4 oznacza atom wodoru, wytwarza się przez redukcję odpowiednim środkiem redukującym, np. borowoborkiem sodowym, w obojętnym środowisku, np. w dwumetoksyetanie. Redukcję prowadzi się w temperaturze 0—5°C, korzystnie w temperaturze 0°C.

b) Estry o wzorze 6, w którym R_5 w grupie o wzorze 4 oznacza grupę metylową lub etylową, wytwarza się, działając w bezwodnym eterze, takim jak np. eter etylowy lub czterowodorofuran, bromkiem lub jodkiem metylu- lub etylomagnezowym i następnie hydrolizując powstały kompleks np. nasyconym wodnym roztworem chlorku amonowego, wytwarzając żądany ester o wzorze 6. Redukcję ketonu o wzorze 7 prowadzi się w temperaturze -15—0°C, korzystnie w temperaturze 0°C, w celu wytworzenia żądanego estru o wzorze 6, w którym R_5 oznacza grupę metylową, a w temperaturze -15—-5°C, korzystnie w temperaturze -5°C, w celu wytworzenia żądanego estru o wzorze 6, w którym R_5 oznacza grupę etylową.

Estry o wzorze 6, w którym R oznacza grupę o wzorze 5, w którym R_7 i R_8 mają poprzednio podane znaczenie, wytwarza się poddając reakcji w temperaturze pokojowej i w bezwodnym eterze, takim jak np. bezwodny eter etylowy, kwas o wzorze 8, w którym R_2 , R_3 , R_4 , R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie z jodkiem metylu lub etylu w obecności wodoru metalu alkalicznego, takiego jak np. wodorek sodu, wytwarzając ester o wzo-

rze 6, w którym R_5 i R_6 są takie same, i który ewentualnie zmydla się wodorotlenkiem metalu alkalicznego, np. wodorotlenkiem sodu, otrzymując odpowiedni kwas, który następnie ponownie estryfikuje się w środowisku kwaśnym, np. od kwasu siarkowego, metanolem, lub etanolem, wytwarzając żądany ester, w którym R_5 i R_6 są różne.

Związki wyjściowe o wzorze 8, objęte są również wzorem 3, a sposób ich otrzymywania jest taki sam jak opisano poprzednio. Jeżeli chodzi o związki o wzorze 7, można je wytworzyć poddając pochodną 5-karboksyaldehidopirolidynonu-2 o wzorze 9, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie jak we wzorze 7, reakcji Wittiga z pochodną 2-keto-n-heptylofosfonianu dwumetylu o wzorze 10, w którym R_7 i R_8 mają znaczenie jak we wzorze 3 z wytworzeniem odpowiedniego ketonu.

Związki o wzorze 9, w którym R_2 , R_3 i R_4 oznaczają każdy atom wodoru są znane z francuskiego opisu patentowego 2 304 340, w którym opisano także sposób ich wytwarzania. Inne związki o wzorze 9 można wytworzyć sposobem, opisanym w cytowanym francuskim opisie patentowym.

Fosforozwiązek o wzorze 10 stosowany w reakcji Wittiga wytwarza się, poddając reakcji odpowiednią pochodną estru etylowego kwasu pentanokarboksyłowego z 2-metylofosfonianem dwumetylu w obecności butylolitu. Pochodne estru etylowego kwasu pentanokarboksyłowego są związkami znanymi albo wytwarza się je znanymi sposobami.

Stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Większość tych właściwości jest charakterystyczna dla naturalnych prostaglandyn, zwłaszcza prostaglandyn szeregu E_1 , zwanych w skrócie PGE_1 .

Np. pochodne prostaglandyny otrzymane sposobem według wynalazku powodują skurcze gładkich mięśni jelitowych i macicznych, wywołują obniżenie ciśnienia i rozszerzenie naczyń krwionośnych, jak również hamują wydzielanie soków żołądkowych i agregację płytek krwi. Stwierdzono ponadto, że związki te oprócz innych właściwości, powodują rozszerzenie oskrzeli, dzięki czemu nadają się szczególnie do leczenia astmy i stanów chorobowych układu oddechowego.

Przez szereg lat prostaglandyny wzbudziły szczególne zainteresowanie z farmakologicznego i terapeutycznego punktu widzenia. Są one, w rzeczywistości, naturalnymi związkami bardzo szeroko rozpowszechnionymi w tkankach ssaków, a szereg z nich wyizolowano z nasienia ludzkiego.

Prostaglandyny mają bardzo szeroki zakres działania, który wydaje się wynikać z ich wpływu na syntezę 3',5'-cyklicznego monofosforanu adenozy (cykliczny AMP). W zależności od budowy chemicznej, wywierają one różne działanie farmakologiczne, takie jak podwyższanie lub obniżanie ciśnienia krwi, działanie przeciwwrzdowe lub, w zależności od części ciała, stymulujące lub zwalniające działanie na mięśnie gładkie, przy czym wszystkie te oddziaływania stają się widoczne przy bardzo zbliżonych dawkach. Ten brak specyficzności działania naturalnych prostaglandyn jest głównym czyn-

nikiem odpowiedzialnym za działanie uboczne, jakie mają one wywoływać.

Spośród prostaglandyn naturalnych do najbardziej aktywnych należą prostaglandyny znane jako PGE₁, jak to wskazano w publikacji *Chimie Therapeutique* 1, 34 (1969). PGE₁ np. jest zdolna do stymulowania mięśni gładkich jelit i macicy, powodowania rozszerzenia naczyń krwionośnych i oskrzeli, zmniejszenia wydzielania soków żołądkowych i hamowania agregacji płytek krwi przy nieskończeniu małych dawkach, rzędu nanogramów.

PGE₁ wykazują jednak pewne wady, charakterystyczne dla naturalnych prostaglandyn, ze względu na brak wybiórczości działania. Np. PGE₁ ze względu na swoje działanie wywołujące skurczów przewodu pokarmowego wywołuje pewne efekty uboczne, takie jak nudności, wymioty i biegunka.

Dlatego pożądane jest stosowanie syntetycznych prostaglandyn, o bardziej wybiórczym działaniu terapeutycznym, eliminując tym samym wady PGE₁, zwłaszcza wady wymienione poprzednio.

Wymagania te spełniają związki wytworzone sposobem według wynalazku. Próby farmakologiczne, przeprowadzone z tymi związkami w celu porównania z PGE₁ wykazują, że związki o wzorze 3, podobnie jak PGE₁, wywołują skurcze gładkich mięśni jelit i macicy, powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych i oskrzeli, obniżają ciśnienie tętniczne i hamują wydzielanie soków żołądkowych, działają jednak znacznie bardziej wybiórczo niż PGE₁ przy dawkach powodujących rozszerzenie oskrzeli i są ogólnie bardziej aktywne jako środki powodujące rozszerzenie oskrzeli niż PGE₁.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można stosować do leczenia stanów chorobowych które oddziałują na układ oddechowy, zwłaszcza astmy, bez widocznych działań ubocznych, wywoływanych przez PGE₁ jak opisano poprzednio.

Znane są pochodne prostaglandyny E₁ zawierające w położeniu 8 atom azotu.

We francuskim opisie patentowym 2 304 340 opisano DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ i ich estry jako związki wywołujące skurcze gładkich mięśni jelit i macicy. Ponadto stwierdzono, że DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ i jej estry powodują rozszerzenie oskrzeli bardziej wybiórczo niż PGE₁.

Nieoczekiwanie stwierdzono jednak, że związki o wzorze 3 są na ogół bardziej aktywne niż DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁. Co więcej, stwierdzono też, że związki te bardziej wybiórczo powodują rozszerzenie oskrzeli niż DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁. W konsekwencji, gdy stosuje się związki o wzorze 3 do leczenia stanów chorobowych oddziałujących na układ oddechowy, wykazują one mniej niepożądane działanie uboczne niż DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁.

Niezależnie od użyteczności farmakologicznej, pochodne piroolidynonu-2 o wzorze 3 w porównaniu z PGE₁ wykazują pewne zalety, zwłaszcza jeśli chodzi o sposób ich wytwarzania.

PGE₁, będące produktami naturalnymi, można otrzymywać np. przez ekstrakcję materiałów natu-

ralnych, zwłaszcza gruczołów pęcherzykowych owiec, płuc świń lub nawet z plazmy nasienia ludzkiego. Te trudnodostępne surowce pozwalają wytwarzać PGE₁ w ograniczonych ilościach i przy użyciu drogiej aparatury, co powoduje znaczny koszt otrzymanego produktu.

Ponadto wytwarzanie PGE₁ na drodze syntezy wymaga przewyciężenia szeregu trudności ze względu na kilka ośrodków asymetrii występujących w cząsteczce, co powoduje że ilość etapów syntezy jest bardzo znaczna, co oczywiście podwyższa koszty otrzymywania produktu.

Synteza związków o wzorze 3, prowadzona sposobem według wynalazku, pozwala uniknąć tych niedogodności.

Prostsza budowa chemiczna związków o wzorze 3 niż PGE₁ eliminująca asymetrię w położeniach węgli 8 i 11 powoduje, że ich synteza jest łatwiejsza. Ponadto, stosowane w sposobie według wynalazku substancje wyjściowe są łatwe do otrzymania i tym samym związki o wzorze 3 można wytwarzać w znacznie większych ilościach, niż to możliwe gdy otrzymuje się je z tkanek naturalnych, jak w przypadku PGE₁.

Z podanych powodów, sposób według wynalazku wykazuje szereg zalet w stosunku do sposobu wytwarzania PGE₁.

Przeprowadzono szereg prób farmakologicznych z następującymi związkami o wzorze 3.

DL-8-aza-11-dezoksy-16,16-dwumetylo-PGE₁ (związek 1),

DL-8-aza-11-dezoksy-15-etylo-PGE₁ (związek 2),

DL-2-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ (związek 3).

Próby farmakologiczne, prowadzone w porównaniu z PGE₁ i DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ wykazują znacznie większą wybiórczość działania związków o wzorze 3 na duże i średnie oskrzela.

W każdej z tych prób badany związek stosowano w postaci etanolowego roztworu rozcieńczonego wodą destylowaną.

Wywoływanie skurczów wyizolowanego jelita lub macicy.

W tym celu stosuje się technikę Magnusa (*Arch. Ges. Physiol.* 102, 123, /1904/).

Stwierdzono, że związki 1, 2 i 3 wytworzone sposobem według wynalazku, nie wywołują skurczu jelita krętego świnki morskiej przy dawce 10⁻³ g/ml kąpieli, podczas gdy dawki PGE₁ i DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ odpowiednio 10⁻⁶ g/ml i 5.10⁻³ g/ml wystarczają do uzyskania skurczów o jednakowej intensywności.

Oznacza to, że właściwość wywoływania skurczów przez związki wytworzone sposobem według wynalazku jest bardzo słaba, co najmniej tysiąc-krotnie mniejsza niż PGE₁ i co najmniej pięciokrotnie mniejsza niż DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁.

Stosując macicę samicy szczura, zablokowaną stilboestrem przed cyklem rujowym stwierdzono, że PGE₁ wywołuje intensywne i regularne skurcze tego organu przy dawce 0,3.10⁻⁵ g/ml, podczas gdy dla uzyskania równoważnego skurczu do kąpieli należy wprowadzić dwustukrotnie większą dawkę, tzn. 0,6.10⁻⁵ g/m. DL/8-aza-11-dezoksy-PGE₁. Natomiast związek 1 i 3 są przy dawce 10⁻³ g/ml cał-

kowicie nieaktywne jako związki o działaniu skurczogennym.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy. Badano w znany sposób na psach wpływ różnych dawek związku wytwarzanych sposobem według wynalazku, PGE₁ i DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁, na skurczowe i odkurczowe tętniczne ciśnienie krwi i częstotliwość pracy serca.

PGE₁ podawane dożylnie w dawce 0,5—1 µg/kg powoduje natychmiast systemowe obniżenie ciśnienia tętniczego, wywierając wpływ zarówno na ciśnienie skurczowe jak i rozkurczowe. Ciśnienie średnie zostaje zmniejszone, w zależności od zwierzęcia, o 5—21% początkowej wartości, przy czym widoczny staje się umiarkowany skurcz zatokowy.

Jeśli chodzi o DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ stwierdzono, że związek ten podawany dożylnie w dawkach 5—50 µg/kg wywiera ten sam wpływ na układ sercowo-naczyniowy co PGE₁.

Stwierdzono natomiast, że związki otrzymane sposobem według wynalazku stosowano w dawkach poniżej 100 µg/kg w przypadku związku 1, 50 µg/kg w przypadku związku 2, 200 µg/kg w przypadku związku 3 nie wywierają wpływu na częstotliwość pracy serca i ciśnienie tętnicze krwi. PGE₁ wprowadzany do tętnicy udowej psa w dawce 0,01 µg/kg, podwyższa przepływ przez tętnicę o +173%, podczas gdy dawka 1 µg/kg DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ powoduje zmianę przepływu początkowego o +115%.

W odniesieniu do związków otrzymywanych sposobem według wynalazku stwierdzono, że po podaniu tą samą drogą dawki 50 γ/kg związku 1, 100 γ/kg związku 2 i 100 γ/kg związku 3, nie następowały zmiany w przepływie przez tętnicę.

Przy dawkach 100 γ/kg związku 1, 300 γ/kg związku 2, i 100 γ/kg związku 3 zaobserwowano lekkie zmiany przepływu przez tętnicę, jednak zmiany te nie miały żadnego znaczenia statystycznego.

Wyniki te wskazują, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku są znacznie mniej aktywne w oddziaływaniu na system sercowo-naczyniowy niż PGE₁ i DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁.

Działanie rozszerzające oskrzela, badane na świnkach morskich.

W badaniach stosowano technikę którą opracowali Konzett i Rossler (Arch. Exp. Path. Pharmacol, 1940, 195, 71—74), przy czym jako środek wywołujący skurcz stosowano acetylocholinę.

Wyniki, otrzymane przy zastosowaniu związków wytwarzanych sposobem według wynalazku w porównaniu z wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu PGE₁ i DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ przedstawionymi w tablicy. Procentowe zmniejszenie skurczu oskrzeli obliczono po różnym okresie czasu od chwili dożylnego podania dawki 10 µg/kg badanego związku.

Wyniki te wskazują, że związki otrzymane sposobem według wynalazku są bardziej aktywne niż PGE₁ i na ogół bardziej aktywne niż DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁.

Ponadto na podstawie przedstawionych wyników badań wydaje się, że związki wytworzone sposo-

Tablica

Związek	% zmniejszenia skurczu oskrzeli po upływie
1 DL-8-aza-11-dezoksy-PGE ₁ PGE ₁	5 minut
	51
	43
2 DL-8-aza-11-dezoksy-PGE ₁ PGE ₁	10 minut
	28
	28
2 DL-8-aza-11-dezoksy-PGE ₁ PGE ₁	15 minut
	5
	0
	0

bem według wynalazku działają bardziej wybiórczo na rozszerzenie oskrzeli niż PGE₁ i DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁. Ponadto związki te wywierają ciągle jeszcze działanie rozszerzające oskrzela gdy działanie wywierane przez PGE₁ i DL-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ wygasa.

Kompozycje farmaceutyczne i weterynaryjne, zawierające związki wytworzone sposobem według wynalazku sporządza się w dowolnej postaci, nadającej się do podawania ludziom i zwierzętom w celach leczniczych. Dla ułatwienia podawania, kompozycje te sporządza się zwykle w postaci dawek jednostkowych odpowiednich do pożądanego sposobu podawania, np. w postaci prasowanych tabletek do podawania podjęzykowego, pigulek, proszków, kapsułek, syropów do podawania doustnego, zawiesin do podawania doustnego lub w postaci aerozoli, czopków do podawania doodbytniczego, kremów i maści do podawania zewnętrznego lub miejscowego bądź sterylnych roztworów lub zawiesin do podawania pozajelitowego.

Kompozycje te sporządza się w znany sposób, łącząc co najmniej jeden związek wytworzony sposobem według wynalazku z odpowiednim rozcieńczalnikiem lub zaróbką i następnie, w miarę potrzeby, przygotowując powstałą mieszaninę w postaci pożądanego dawek jednostkowych. Przykładowymi odpowiednimi rozcieńczalnikami i zaróbkami są woda destylowana, etanol, talk, stearynian magnezu, skrobia i masło kakaowe. Tak więc np. korzystne jest sporządzanie aerozoluowego preparatu, zwłaszcza do leczenia chorób dróg oddechowych, zawierającego jako substancję czynną 2 mg DL-8-aza-11-dezoksy-16, 16-dwumetylo-PGE₁ oraz obojętny propellant i 10g etanolu.

Ilość stosowanej substancji czynnej może np. wynosić 0,5—3000 µg/dzień w 1—60 inhalacji w przypadku astmy lub innych oddziaływań na układ oddechowy.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w przykładach, w których dane analityczne, uzyskane z widma magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) zawierają następujące skróty: δ lub przemieszczenie chemiczne oznacza różnicę pomię-

dzy, siłami pola, w którym uzyskuje się sygnały dla nuklidu tego samego typu, takiego jak proton, lecz umieszczonego w środowisku innych cząsteczek.

ppm — oznacza ilość szęści na milion, $CDCl_3$ — oznacza chloroform, w którym atomy wodoru są zastąpione atomami deuteru, stosowany jako rozpuszczalnik.

Ponadto wartość współczynnika R_f określa się metodą chromatografii cienkowarstwowej, stosując jako rozpuszczalnik mieszaninę 20/80 acetonu z chlorkiem metylenu.

Przykład I. Wytwarzanie DL-karboksy-1-heksylo-5-3'-hydroksy-3'-etylookten-1'-ylo-E/pirolidynonu-2 (DL-8-aza-11-dezoksy-15-etylo-PGE₁).

Roztwór 0,163 g (0,0015 mola) bromku etylu i 0,036 (0,0015 mola) wiórków magnezu w 10 ml n bezwodnego eteru oziębia się do temperatury $-5^\circ C$ i traktuje w tej temperaturze w ciągu 4 godzin 0,365 g DL- ω -karboetoksy-1-heksylo-5-3'-ketoookten-1'-ylo-E/pirolidynonu-2, rozpuszczonego w 10 ml suchego eteru. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 5 ml nasyconego roztworu chlorku amonu i całość pozostawia do odstania w ciągu 30 minut, a następnie ekstrahuje eterem. Fazę organiczną przemywa się 50 ml wody a następnie suszy i zateża. W ten sposób otrzymuje się DL-8-aza-11-dezoksy-15-etylo-PGE₁ z wydajnością 64% o współczynniku R_f 0,20 i 0,41, widmie w podczerwieni ($CHCl_3$):

OH przy 3440 cm^{-1} ,

CO/ester przy 1720 cm^{-1} ,

CO/amid przy 1675 cm^{-1} ,

i widmie NMR/ $CDCl_3$: $\delta=0,9$ ppm/ CH_3 w pozycji 15 i CH_2 w pozycji 20,

$\delta=4,15$ ppm/ CH_2-O-CO ,

$\delta=5,6$ ppm/ $CH=CH$.

Roztwór 0,200 g /około 0,0005 mola/ DL- ω -karboetoksy-1-heksylo-5-3'-hydroksy-3'-etylookten-1'-ylo-E/pirolidynonu-2 w 15 ml metanolu traktuje się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej 10 ml 0,5 N wodorotlenkiem sodowym. Następnie mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się chlorkiem metylenu, fazę wodną zakwasza się 1 N kwasem solnym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Fazy organiczne suszy się i zateża, otrzymując 0,120 g DL-8-aza-11-dezoksy-15-etylo-PGE₁ w postaci bezbarwnego żelu (wydajność 65%), o współczynniku R_f 0,11 i 0,13, widmie w podczerwieni ($CHCl_3$):

OH i COOH przy $2500-3500\text{ cm}^{-1}$,

CO/kwas/przy 1710 cm^{-1} ,

CO/amid przy 1660 cm^{-1} ,

i widmie NMR / $CDCl_3$: $\delta=0,85$ ppm,

$\delta=$ / CH_2 w pozycji 15 i CH_2 w pozycji 20),

$\delta=4,45$ ppm/CH i COOH/,

$\delta=5,6$ ppm/ $CH=CH$.

Przykład II. Wytwarzanie DL- ω -karboksy-1-heksylo-5-4',4'-dwumetylo-3'-hydroksyokten-1'-ylo-E/pirolidynonu-2 (DL-8-aza-11-dezoksy-16,16-dwumetylo-PGE₁).

A. Wytwarzanie 2-keto-3,3-dwumetyloheptylofosfonianu dwumetylu.

a. Wytwarzanie kwasu 1,1-dwumetylopentanokarboksyloвого.

W kolbie trój szyjnej o pojemności 2 l, wyposażo-

nej we wkraplacz, skraplacz zakończony rurką wypełnioną chlorkiem wapnia, termometr do mierzenia niskich temperatur i mieszadło mechaniczne, umieszcza się 650 ml bezwodnego czterohydro-

5 furanu i 101 g /1 mol/ dwuizopropylaminy, wysuszonej poprzednio w ciągu 48 godzin chlorkiem wapnia. Rozpoczyna się mieszanie i mieszaninę oziębia się do temperatury $-20^\circ C$. W ciągu 1 godziny wkrapla się w atmosferze azotu 400 ml /1

10 mol/ 16% roztworu butylolitu w heksanie. Utrzymuje się temperaturę mieszaniny -10 — $-12^\circ C$ i w ciągu 20 minut dodaje się 44 g /0,5 mola/ świeżo destylowanego kwasu izomasłowego. Temperatura środowiska reakcji podnosi się stopniowo tak,

15 aby pod koniec dodawania osiągnęła wartość $5^\circ C$. Następnie zawartość kolby stopniowo ogrzewa się do temperatury $50^\circ C$ i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Mieszaninę oziębia się do

20 temperatury $0^\circ C$ i w ciągu 20 minut dodaje 68,5 g /0,5 mola/ bromku butylu, destylowanego i suszonego na sicie 4 Å. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin, pozwalając się jej ogrzać do temperatury pokojowej i pozostawia ją w tej temperaturze w ciągu 12 godzin, po czym

25 zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość roztwarza się w 300 ml wody destylowanej i 100 ml heksanu, po czym całość miesza się w ciągu 10 minut, frakcję wodną przemywa 100 ml eteru etylowego i zakwasza wodnym roztworem 50% kwasu

30 chlorowodorowego. Fazę wodną ekstrahuje się eterem i ekstrakt eterowy przemywa 50 ml wody destylowanej, suszy, zateża i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 49,7 g kwasu

35 1,1-dwumetylopentanokarboksyloвого w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 64%. Widmo w podczerwieni (film):

OH przy $2500-3500\text{ cm}^{-1}$,

CO przy 1700 cm^{-1} ,

CH_2 przy 1375 $^{-1}$,

40 Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego / $CDCl_3$:

$\delta=0,9$ ppm/ CH_2-CH_2 ,

$\delta=1,1$ ppm/ CH_2-C ,

$\delta=1-1,7$ ppm/ CH_2 ,

45 $=11,5$ ppm/CH/.

b. Wytwarzanie 1,1-dwumetylopentanokarboksyianu etylu.

Mieszaninę 20,16 g /0,14 moli/ kwasu 1,1-dwumetylopentanokarboksyloвого, 90 ml absolutnego etanolu, 40 ml suchego benzenu i 0,5 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się w ciągu 72 godzin w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną z

50 układem Dean-Starka. Usuwa się rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość roztwarza w chlorku metylenu. Fazę organiczną przem

55 mywa się nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu i wodą destylowaną do uzyskania odczynu obojętnego. Frakcję organiczną suszy się i zateża. W ten sposób otrzymuje się 17,8 g

60 1,1-dwumetylopentanokarboksyianu etylu w postaci jasnej żółtej cieczy, która jest homogeniczna przy poddaniu jej chromatografii cienkowarstwowej, z wydajnością 74%. Widmo w podczerwieni (film):

CO/ester/ przy 1730 cm^{-1} ,

65 CH_2 przy 1375 $^{-1}$,

c. Wytwarzanie 2-keto-3,3-dwumetylo-n-heptylofosfonianu dwumetylu.

Do roztworu 24,8 g metylofosfonianu dwumetylu w 1600 ml bezwodnego czterohydrofuranu wkrapla się, mieszając w atmosferze azotu, 100 ml roztworu butylolitu w bezwodnym eterze. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się w granicach od -50 do -60°C . Po upływie 10 minut wkrapla się roztwór 13,76 g (0,08 mola) 1,1-dwumetylopentanókarboksylanu etylu w 60 ml bezwodnego czterohydrofuranu, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach od -65 do -70°C . Mieszaninę reakcyjną poddaje się w tej temperaturze mieszanemu w ciągu 4 godzin a następnie w ciągu 12 godzin w temperaturze 0°C . Po zakwaszeniu 10 ml kwasu octowego i zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem. Roztwór eterowy przemywa się kilkakrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. W ten sposób otrzymuje się 22,5 g surowego 2-keto-3,3-dwumetylo-n-heptylofosfonianu dwumetylu w postaci żółtej cieczy i 12,2 g czystego, bezbarwnego produktu o temperaturze wrzenia $69-70^{\circ}\text{C}$ /15 mm Hg/ /wydajność 61%.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego / CDCl_3 /:

$\delta=0,9$ ppm/ CH_2 butyl/,
 $\delta=1,15$ ppm/ CH_2-C /,
 $\delta=1-1,6$ ppm / CH_2 /,
 $\delta=3,15$ ppm/ $\text{CO}-\text{CH}_2-P$ /,
 $\delta=3,8$ ppm/ OCH_2 /.

B. Wytwarzanie DL- ω -karboetoksy-1-heksylo-5-/4',4'-dwumetylo-3-ketookten-1'-ylo-E/pirolidynonu-2.

W temperaturze pokojowej w atmosferze azotu roztwór 5 g /0,02 mola/ 2-keto-3,3-dwumetylo-n-heptylofosfonianu dwumetylu wkrapla się do zawiesiny 0,192 wodorku sodu w 60 ml bezwodnego czterohydrofuranu. Gdy roztwór staje się klarowny, wkrapla się do niego roztwór 5,38 g /0,02 mola/ DL- ω -karboetoksy-1-heksylo-5-karboksyaldehydopirolidynonu-2 w 40 ml bezwodnego czterohydrofuranu. Całość miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 30°C , po czym zakwasza kwasem octowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość roztwarza się w chlorku metylenu, fazę organiczną przemywa się 100 ml wody i suszy. Rozpuszczalnik odparowuje się, a keton etylenowy oczyszcza na drodze chromatografii na płytkach z żelem krzemionkowym (Merck, F.254), stosując jako eluent mieszaninę aceton /chlerek metylenu w stosunku 20/80. / $R_f=0,77$ /). Otrzymuje się 3,9 g DL- ω -karboetoksy-1-heksylo-5-/4',4'-dwumetylo-3'-ketookten-1'-ylo-E/pirolidynonu-2 w postaci żółtego oleju, który jest homogeniczny podczas chromatografii cienkowarstwowej /wydajność 54% / i charakteryzuje się widmem w podczerwieni:

CO /ester/ przy 1735 cm^{-1} ,
 CO /amid/ i w pozycji 15/przy 1695 cm^{-1} ,
 C=C przy 1630 cm^{-1}
 oraz widmem NMR / CDCl_3 / $\delta=0,9$ ppm/ CH_2 butyl/,
 $\delta=1,0$ ppm/ CH_2-C /,
 $\delta=4,0$ ppm/ $-\text{COOCH}_2$ / i
 $\delta=6,5$ ppm/ $\text{CH}=\text{CH}$ /.

C. Wytwarzanie estru etylowego DL/8-aza-11-dezoksy-16,16-dwumetylo-PGE₁.

Do roztworu 0,293 g /0,001 mola/ DL- ω -karboetoksy-1-heksylo-5/4',4'-dwumetylo-3'-ketookten-1'-ylo-E/pirolidynonu-2 w 10 ml dwumetoksyetanu, oziębionego poprzednio do temperatury 0°C , dodaje się w atmosferze azotu niewielkimi porcjami 0,070 g borowodoru sodu. Całość miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze $3-5^{\circ}\text{C}$ po czym dodaje się 10 ml wody destylowanej, a następnie 20 ml 2% roztworu kwasu winowego. Roztwór ekstrahuje się chlorkiem metylenu, a ślady dwumetoksyetanu usuwa się przez kilkakrotne przemycie wodą. Roztwór w chlorku metylenu suszy się i zateża, otrzymując 0,200 g estru etylowego DL-8-aza-11-dezoksy-16,16-dwumetylo-PGE₁ w postaci jasnej żółtej cieczy, która okazuje się homogeniczną podczas chromatografii cienkowarstwowej /wydajność 67%, $R_f=0,50$ / i charakteryzuje się widmem w podczerwieni (film):

OH przy 3420 cm^{-1}
 CO /ester/ przy 1735 cm^{-1} ,
 CO /amid+C=C/ przy 1670 cm^{-1} ,
 oraz widmem NMR / CDCl_3 /: $\delta=0,9$ ppm/ CH_2 butyl/,
 $\delta=4,1$ ppm / CH_2-OCO / i
 $\delta=5,6$ ppm / $\text{CH}=\text{CH}$ /.

D) Wytwarzanie DL-9-aza-11-dezoksy-16,16-dwumetylo-PGE₁.

Do roztworu 0,147 g DL- ω -karboetoksy-1-heksylo-5-/4',4'-dwumetylo-3'-hydroksyokten-1'-ylo-E/pirolidynonu-2 w 10 ml metanolu wkrapla się w temperaturze 0°C 0,5 N roztwór wodorotlenku sodowego. Całość miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 20 ml wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Fazę wodną zakwasza się 5 ml HCl a następnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ten ostatni roztwór przemywa się nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, suszy i usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,100 g DL-8-aza-11-dezoksy-16,16-dwumetylo-PGE₁ w postaci bezbarwnego żelu homogenicznego podczas chromatografii cienkowarstwowej /wydajność 75%, $R_f=0,20$ /, o widmie w podczerwieni /film/:

OH przy 3340 cm^{-1}
 COOH przy $2000-3500\text{ cm}^{-1}$,
 COOH przy 1710 cm^{-1} ,
 CO i C=C przy 1660 cm^{-1}
 i widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=0,9$ ppm / CH_2 butyl/,
 $\delta=5,7$ ppm / $\text{CH}=\text{CH}$ /,
 $\delta=6,95$ ppm /OH i COOH/.

Przykład III. Wytwarzanie DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo-5-/3'-hydroksyokten-1'-ylo-E/pirolidynonu-2 (DL-2-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁).

A. Wytwarzanie DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo-5-/2'-czterohidropiranyloksymetylo/pirolidynonu-2.

Mieszaninę 10 g /0,05 mola/ 5-/2'-czterohidropiranyloksymetylo-pirolidynonu-2, 2 g /około 0,05 mola/ amidku sodu i 200 ml bezwodnego toluenu ogrzewa się w ciągu jednej godziny w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Do roztworu tego dodaje się 13 g 7-bromo-2-metyloheksanokarboksylanu etylu w 25 ml bezwodnego toluenu i całość

ogrzewa się w ciągu 25 godzin w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się następnie do ostygnięcia do temperatury pokojowej i wylewa do 100 ml wody z lodem, dekantuje i przemywa dwukrotnie fazę organiczną nasyconym roztworem wodnym chlorku sodu. Fazę wodną ekstrahuje się 50 ml chlorku metylenu i roztwór w chlorku metylenu ponownie przemywa nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu. Roztwory w toluenie i chlorku metylenu zbiera się, suszy i zatęża, otrzymując 15 g DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo/-5-/2'-czterohydropiranyloksymetylo/pirolidynonu-2 w postaci oleju /wydajność 81%/, o współczynniku $R_f=0,50$ i widmie NMR / CDCl_3 /

$\delta=1,1$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}$ /,
 $\delta=1,3$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{O}$ /,
 $\delta=4,15$ ppm / $\text{—CH}_2\text{O—}$ /,
 $\delta=4,6$ ppm / O—CH—O /.

Postępując jak opisano poprzednio, lecz stosując odpowiednie substancje wyjściowe, wytwarza się następujące związki:

DL-1-/6'-karboetoksy-2'-metyloheksylo/-5-/2'-czterohydropiranyloksymetylo/pirolidynonu-2 o współczynniku $R_f=0,58$, widmie w podczerwieni / CHCl_3 /:

CO /ester/ przy 1720 cm^{-1}
 CO /amid/ przy 1665 cm^{-1} i
 9 widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=0,9$ ppm / CH_3 /,
 $\delta=1,25$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$ /,
 $\delta=1,3\text{—}2,1$ ppm / $\text{CH}_2\text{—CH}$, 19P/,
 $\delta=3\text{—}4$ ppm / $\text{CH}_2\text{—OCH}$, 17P/,
 $\delta=4,15$ ppm / CH_2O /,
 $\delta=4,65$ ppm / CHO /,

DL-1-/6'-karboetoksy-3'-metyloheksylo/-5-/2'-czterohydropiranyloksymetylo/pirolidynonu-2 o współczynniku $R_f=0,5$ i widmie NMR / CDCl_3 /:

$\delta=0,9$ ppm / CH_3 /,
 $\delta=1,25$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$ /,
 $\delta=4,15$ ppm / $\text{CH}_2\text{O—CO}$ /,
 $\delta=4,6$ ppm / CHO /.

B. Wytwarzanie DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo/-5-hydroksymetylopirolidynonu-2.

Roztwór 12,3 g /0,033/ DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo/-5-/2'-czterohydropiranyloksymetylo/pirolidynonu-2, 50 ml etanolu i 50 ml 1N HCl miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Otrzymany roztwór w chlorku metylenu przemywa się wodą destylowaną, suszy i zatęża, otrzymując 7,5 g DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo/-5-hydroksymetylopirolidynonu-2 w postaci jasnego żółtego oleju /wydajność 79%/ o współczynniku $R_f=0,25$, widmie w podczerwieni /film/:

OH przy 3400 cm^{-1} ,
 CO /ester/ przy 1730 cm^{-1} ,
 CO /amid/ przy 1670 cm^{-1} ,
 i widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=1,1$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}_2$ /,
 $\delta=1,2$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH—}$ /,
 $\delta=2,25$ ppm / OH /,
 $\delta=4,1$ ppm / $\text{—CH}_2\text{—O—CO}$ /.

Postępując jak opisano poprzednio, lecz stosując odpowiednie substancje wyjściowe, wytwarza się

następujące związki: DL-1-/6'-karboetoksy-2'-metyloheksylo/-5-hydroksymetylopirolidynonu-2 o współczynniku $R_f=0,25$, widmie w podczerwieni /film/:

OH przy 3400 cm^{-1} ,
 CO /ester/ przy 1730 cm^{-1}
 CO /amid/ przy 1670 cm^{-1}
 i widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=0,9$ ppm / CH_3 /,
 $\delta=1,25$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}$ /,
 $\delta=2,25$ ppm / OH /,
 $\delta=4,15$ ppm / $\text{—CH}_2\text{—O—CO}$ /,

DL-1-/6'-karboetoksy-3'-metyloheksylo/-5-hydroksymetylopirolidynonu-2 z wydajnością 70% o współczynniku $R_f=0,24$, widmie w podczerwieni /film/:

OH przy 3400 cm^{-1} ,
 i widmie NMR / CDCl_3 /:
 $\delta=0,9$ ppm / CH_3 /,
 $\delta=1,25$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$ /,
 $\delta=2,25$ ppm / OH /,
 $\delta=4,15$ ppm / $\text{—CH}_2\text{—O—CO}$ /.

C. Wytwarzanie DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo/-5-karboksyaldehydopirolidynonu-2.

Do mieszaniny 5,7 g /0,2 mola/ DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo/-5-hydroksymetylopirolidynonu-2, 12,4 g dwucykloheksylokarboduimidu, 60 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku i 120 ml benzenu, mieszanej w atmosferze azotu i ochłodzonej do temperatury 0°C , wkrapla się 1,06 ml kwasu dwuchlorooctowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się małymi porcjami w temperaturze 0°C 4,4 g kwasu szczawowego. Mieszaninę kontynuuje się w ciągu dalszych 30 minut po czym mieszaninę sączy się, osad przemywa benzenem a przesącz rozcieńcza 300 ml chloroformu, przemywa go nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodu i następnie kilkakrotnie wodą destylowaną. Po wysuszeniu usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość roztwarza w 50 ml eteru. Tak otrzymany roztwór pozostawia się do odstania w ciągu 10 minut, sączy i przesącz zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Operację tę powtarza się trzykrotnie w celu usunięcia osadu, który jest słabo rozpuszczalny w eterze. Otrzymuje się 5 g DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo/-5-karboksyaldehydopirolidynonu-2 o współczynniku $R_f=0,34$, widmie w podczerwieni /film/:

OH /słaby enol/ przy 3300 cm^{-1} ,
 CO /ester/ przy 1735 cm^{-1} ,
 CO /amid i aldehyd/ przy 1690 cm^{-1}
 i widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=1,1$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}$ /,
 $\delta=1,2$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$ /,
 $\delta=4,15$ ppm / $\text{CH}_2\text{—O—CO}$ /,
 $\delta=9,6$ ppm / CHO /.

Postępując jak opisano poprzednio, lecz stosując odpowiednie substancje wyjściowe, wytwarza się następujące związki: DL-1-/6'-karboetoksy-2'-metyloheksylo/-5-karboksyaldehydopirolidynonu-2 o współczynniku $R_f=0,35$ i widmie NMR / CDCl_3 /:

$\delta=0,9$ ppm / CH_3 /,
 $\delta=1,25$ ppm / $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$ /,
 $\delta=4,15$ ppm / $\text{CH}_2\text{—O—CO}$ /,
 $\delta=9,6$ ppm / CHO /,

DL-1-/6'-karboetoksy-3'-metyloheksylo/-5-karboksyaldehydopirolidynonu-2 /z wydajnością 70%/ o

współczynnika $R_f=0,35$, widmie w podczerwieni / CDCl_3 /:

OH /słaby enol/ przy 3300 cm^{-1} ,

CO /ester/ przy 1730 cm^{-1} ,

CO /amid i aldehyd/ przy 1670 cm^{-1} ,

i widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=0,9\text{ ppm}$ / CH_3 /,

$\delta=1,25\text{ ppm}$ / CH_2-CH_2- /,

$\delta=4,15\text{ ppm}$ / $\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}$ /,

$\delta=9,6\text{ ppm}$ /CHO/.

D. Wytwarzanie DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo-5-/3'-keto-okten-1-ylo-E/pirolidynonu-2.

Mieszaninę $2,83\text{ g}$ / $0,01\text{ mola}$ / DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo-5-/3'-keto-okten-1-ylo-E/pirolidynonu-2, $3,54\text{ g}$ trójfenylofosforanylidenoheptanu-2, 60 ml bezwodnego dioksanu i 120 ml bezwodnego benzenu ogrzewa się w ciągu 12 godzin w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostały olej roztworza w 20 ml eteru. Roztwór sączy się, usuwa rozpuszczalnik a pozostałość oczyszcza się na drodze chromatografii na płytkach z żelu krzemionkowego, otrzymując DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo-5-/3'-keto-okten-1-ylo-E/pirolidynonu-2 w postaci jasnego żółtego oleju /wydajność 63% /, o współczynniku $R_f=0,75$ i widmie NMR / CDCl_3 /:

$\delta=0,9\text{ ppm}$ / CH_3 /,

$\delta=1,1\text{ ppm}$ / $\text{CH}_2-\text{CH}-$ /,

$\delta=1,2\text{ ppm}$ / $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$ /,

$\delta=4,1\text{ ppm}$ / $\text{CH}_2-\text{O}-$ / i

około $5,9-6,7\text{ ppm}$ / $\text{CH}=\text{CH}$ /.

Postępując jak opisano poprzednio, lecz stosując odpowiednie substancje wyjściowe, wytwarza się następujące związki:

DL-1-/6'-karboetoksy-2'-metyloheksylo-5-/3'-keto-okten-1-ylo-E/pirolidynonu-2 o współczynniku $R_f=0,78$ i widmie NMR / CDCl_3 /:

$\delta=0,9\text{ ppm}$ / CH_3 , 6P/,

$\delta=1,75\text{ ppm}$ / CH_3 ester/,

$\delta=4,15\text{ ppm}$ / $-\text{CH}_2-\text{O}$ /,

$\delta=5,8-6,5\text{ ppm}$ / $\text{CH}=\text{CH}$ /.

DL-1-/6'-karboetoksy-3'-metyloheksylo-5-/3'-keto-okten-1-ylo-E/pirolidynonu-2 o współczynniku $R_f=0,77$ i widmie NMR / CDCl_3 /:

$\delta=0,9\text{ ppm}$ / CH_3 , 6P/,

$\delta=1,25\text{ ppm}$ / CH_2-CH_2 /,

$\delta=4,15\text{ ppm}$ / CH_2-O /,

$\delta=6-6,5\text{ ppm}$ / $\text{CH}=\text{CH}$ /.

E. Wytwarzanie estru etylowego DL-2-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁.

Roztwór $0,379\text{ g}$ / $0,001\text{ mola}$ / DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metyloheksylo-5-/3'-keto-okten-1-ylo-E/pirolidynonu-2 w 10 ml bezwodnego dwumetoksyetanu oziębia się do temperatury 0°C i dodaje do niego małymi porcjami $0,090\text{ g}$ borowodorku sodu. Mieszaninę pozostawia się do przereagowania w ciągu 3 godzin w temperaturze 3°C a następnie dodaje się, zachowując środki ostrożności, 5 ml wody i 5 ml 2% wodnego kwasu winowego. Po ekstrakcji chlorkiem metylenu otrzymany roztwór przemywa się wodą nasyconą chlorkiem sodu, suszy i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się chromatografii na kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym, prowadząc pierwszą elucję eterem w celu usunięcia zanieczyszczeń, a drugą — mieszaniną aceton/chlorek metylenu $20/80$. Otrzy-

muje się $0,250\text{ g}$ estru etylowego DL-2-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ w postaci jasnego żółtego oleju homogenicznego podczas chromatografii cienkowsarstwowej, /wydajność 65% / o współczynniku

$R_f=0,40$, widmie w podczerwieni / CHCl_3 /:

OH przy 3520 cm^{-1} ,

CO /ester/ przy 1720 cm^{-1} ,

CO /amid/ przy 1665 cm^{-1} ,

i widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=0,9\text{ ppm}$ / CH_3 /,

około $1,1\text{ ppm}$ / CH_2-CH / i / CH_2-CH_2 /,

$\delta=4,15\text{ ppm}$ / CH_2O /,

$\delta=5,65\text{ ppm}$ / $\text{CH}=\text{CH}$ /.

Postępując jak opisano poprzednio, stosując odpowiednie produkty wyjściowe, wytwarza się następujące związki: ester etylowy DL-6-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ o współczynniku $R_f=0,42$, widmie w podczerwieni / CH_3Cl /:

OH przy 3525 cm^{-1} ,

CO /ester/ przy 1720 cm^{-1} ,

CO /amid/ przy 1668 cm^{-1} ,

i widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=0,9\text{ ppm}$ / CH_3 , 6P/,

$\delta=1,25\text{ ppm}$ / CH_3 ester/

$\delta=4,15\text{ ppm}$ / CH_2-O /,

$\delta=5,65\text{ ppm}$ / $\text{CH}=\text{CH}$ /,

ester etylowy DL-5-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ /wydajność 78% / o współczynniku $R_f=0,40$ widmie w podczerwieni

OH przy 3520 cm^{-1} ,

CO /ester/ przy 1720 cm^{-1} ,

CO /amid/ przy 1665 cm^{-1} ,

i widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=0,9\text{ ppm}$ / CH_3 , 6P/,

$\delta=1,2\text{ ppm}$ / CH_2-CH_2 /,

$\delta=4,15\text{ ppm}$ / CH_2-O /,

$\delta=5,67\text{ ppm}$ / $\text{CH}=\text{CH}$ /.

F. Wytwarzanie DL-2-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁.

Roztwór $0,190\text{ g}$ / $0,0005\text{ mola}$ / DL-1-/6'-karboetoksy-6'-metylo-5-/3'-hydroksyokten-1-ylo-E/pirolidynonu-2 w 10 ml metanolu i 10 ml $0,5\text{ N}$ wodorotlenku sodu miesza się w atmosferze azotu w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym zateża do połowy objętości i dodaje 20 ml wody. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem a fazę wodą zakwasza się 10 ml 1N kwasu solnego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Otrzymany roztwór w chlorku metylenu przemywa się wodą i nasycza chlorkiem sodu. Po wysuszeniu, rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując $0,150\text{ g}$ DL-2-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ w postaci bezbarwnego żelu, homogenicznego podczas chromatografii cienkowsarstwowej /wydajność 85% /, o współczynniku $R_f=0,13$, widmie w podczerwieni / CHCl_3 /:

OH szerokie przy $2200-3500\text{ cm}^{-1}$,

CO /kwas/ przy 1700 cm^{-1} ,

CO /amid/ przy 1660 cm^{-1} ,

i widmie NMR / CDCl_3 /: $\delta=0,9\text{ ppm}$ / CH_3 /,

$\delta=5,65\text{ ppm}$ / $\text{CH}=\text{CH}$ /

$\delta=7,05\text{ ppm}$ /OH i COOH/,

Postępując jak opisano poprzednio, lecz stosując odpowiednie substancje wyjściowe, wytwarza się następujące związki: DL-6-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ o współczynniku $R_f=0,15$, widmie w podczerwieni: OH /szerokie/ przy $2200-3500\text{ cm}^{-1}$, CO /kwas/ przy 1700 cm^{-1} ,

CO /amid/ przy 1660 cm^{-1} ,
 i widmie NMR $/\text{CDCl}_3/$: $\delta=0,9$ ppm $/\text{CH}_3$, 6P/
 $\delta=5,65$ ppm $/\text{CH}=\text{CH}/$,
 $\delta=7,05$ ppm $/\text{OH}$ i $\text{COOH}/$.
 zanik protonu CH_2CH_2 estru,
 DL-5-metylo-8-aza-11-dezoksy-PGE₁ /wydajność
 około 36% o współczynniku $R_f=0,14$ widmie w
 podczerwieni $/\text{CHCl}_3/$:
 OH— /szerokie/ przy 2210—3500 cm^{-1} ,
 CO /kwas/ przy 1700 cm^{-1} ,
 CO /amid/ przy 1660 cm^{-1} ,
 i widmie NMR $/\text{CDCl}_3/$: $\delta=0,9$ ppm $/\text{CH}_3$, 6P/
 $\delta=5,6$ ppm $/\text{CH}=\text{CH}/$,
 $\delta=6$ ppm $/\text{OH}$ i COOH , 2P/.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych prostaglandyny o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 , R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę metylową, a R oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, w których R_5 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową, R_6 oznacza grupę metylową, etylową, a R_7 i R_8 , gdy są różne, oznaczają każdy atom wodoru lub grupę alkilową o 1—7 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, albo R_7 i R_8 , gdy są takie same, ozna-

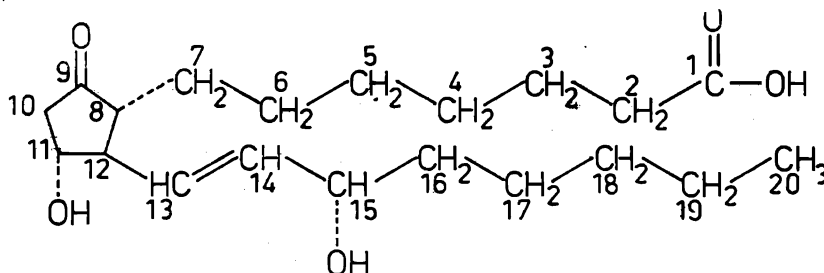
czają każdy atom wodoru lub grupę alkilową o łańcuchu prostym o 1—3 atomach węgla, pod warunkiem, że gdy R_2 , R_3 , R_4 , R_7 i R_8 oznaczają atom wodoru, wówczas R_5 oznacza grupę metylową lub etylową, w postaci mieszaniny izomerów lub w postaci mieszaniny izomerów lub w postaci poszczególnych izomerów, **znamienny tym**, że ester o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, R_9 oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a R_{10} oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, w których to wzorach wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, zmydla się w środowisku alkoholowym alkaliami, a powstała sól metalu alkalicznego związku o wzorze 6 hydrolizuje się silnym kwasem, wytwarzając żądaną pochodną prostaglandyny.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środowisko alkoholowe stosuje się metanol.

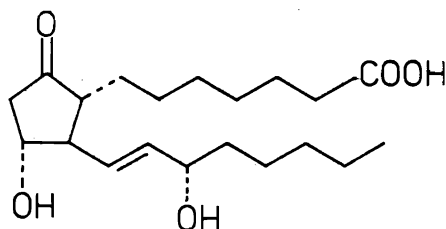
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako alkalia stosuje się wodorotlenek sodowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako silny kwas stosuje się kwas solny.

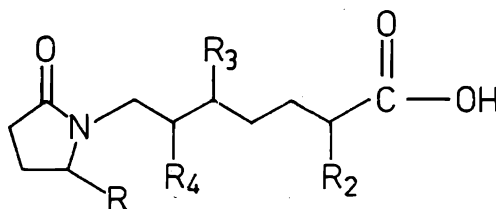
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o ogólnym wzorze 6, w którym R_9 oznacza grupę metylową lub etylową a R_2 , R_3 , R_4 i R_{10} mają znaczenie podane w zastrz. 1.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3

