

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181425

Bejelentés napja: 1978. XI. 24.

(EA—187)

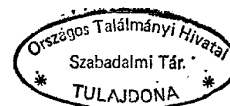
Elsőbbsége: 1977. XI. 25. (30029 A/77)
Olaszország

Közzététel napja: 1982. X. 28.

Megjelent: 1985. VII. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO,
C 07 D 307/935



Feltalálók:

Gandolfi Carmela vegyész, Milánó, Passarotti Carlo vegyész, Gallarate (Varese), Andreoni Alessandro vegyész, Cologno Monzese (Milánó), Fumagalli Angelo vegyész, Monza (Milánó), Faustini Franco vegyész, Milánó, Ceserani Roberto farmakológus, Milánó, Olaszország

Szabadalmas:

Farmitalia Carlo Erba S. p. A.,
Milánó,
Olaszország

Eljárás 15-epi-prosztaciklinek és prosztaciklin analógok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás a 9-dezoxi-6,9 α -epoxi- Δ^5 -PGF_{1 α} (prosztaciklin vagy PGI₂) 15-epi-származékainak és analóg prosztaciklineknek az előállítására.

A találmány szerinti eljárással az I általános képletű biciklusos prosztaciklin-származékokat és azok gyógyászati lag elfogadható sóit, valamint optikai antipódjait (enantiomerek), az optikai antipódok racém keverékeit, geometriai izomerjeit és azok keverékeit és a diasztereomerek keverékeit állítjuk elő, ahol a képletben

R jelentése —COOR' általános képletű csoport, ahol R' hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

p értéke 3;

q értéke 1;

R₁ hidrogénatomot vagy hidroxilcsoportot jelent;

Y —CH=CH— (transz) vagy —C $\equiv$ C— (transz) csoportot képvisel;

R₂ hidrogénatomot képvisel;

R₃ hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

n₁ és n₂ értéke 1;

R₃ és R₄ azonos vagy eltérő jelentésű és hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

X jelentése —CH₂-csoport;

R₆ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport.

A képletlapon szereplő képletben a szaggatott vonal azt jelenti, hogy a helyettesítő a gyűrűn α (vagy endo) konfigurációjú vagy a láncon levő helyettesítő S konfigurációjú. Másrészt az ék azt jelenti, hogy a gyűrű helyettesítője β (vagy

2

exo) és a láncon levő helyettesítő R konfigurációjú. A hüllámvonal arra mutat, hogy a helyettesítő mind α (endo), mind β (exo) konfigurációjú lehet ha a gyűrűn van, vagy pedig S vagy R konfigurációjú, ha a láncon fordul elő.

Az I általános képletben a B heterociklusos gyűrűben szaggatott vonallal rajzolt két kötés egymáshoz képest cisz konfigurációjú, míg az A ciklopentán gyűrűhöz kapcsolódó oldallánc a B heterociklusos gyűrűhöz képest transz konfigurációjú.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek az I általános képlet izomerjei, ahol a B heterociklushoz képest exociklusos kettős kötés Z (cisz) vagy E (transz) konfigurációjú vagy az említett izomerek keverékei. A természetben előforduló ilyen vegyületekben ez az exociklusos kettős kötés előnyösen Z, míg a megfelelő enantio-származékokban előnyösen E.

A fentiekben felsorolt alkil-csoportok egyenes vagy elágazó szénláncú ilyen csoportok lehetnek.

R előnyösen karboxilcsoportot jelent.

Az 1—4 szénatomos alkilcsoport előnyösen metil-, etil- vagy propilcsoport.

Az R₆ jelentése előnyösen metilcsoport.

Az I általános képletű vegyületek gyógyászati lag vagy állatgyógyászati lag elfogadható sói előnyösen szervesen vagy szerves bázisokkal alkotott sók.

Elfogadható szervesen bázisok például az alkálifémhidroxidok, például a nátrium- vagy káliumhidroxid, alkáliföldfémhidroxidok, például kalcium-, cink- vagy alumíniumhidroxidok. Elfogadható szerves bázisok például a szerves aminok, így a metilamin, dietilamin, trietilamin, trimetilamin,

181425

etilamin, dibutilamin, triizopropilamin, N-metil-hexilamin, decilamin, dodecilamin, allilamin, krotilamin, diciklopentilamin, diciklohexilamin, benzilamin, dibenzilamin, α -fenil-etilamin, β -feniletilamin, etiléndiamin, dietiléntriamin, valamint a hasonló alifás, cikloalifás, aromás vagy heterociklusos aminok, így a piperidin, morfolin, pirrolidin és piperazin. Alkalmazhatjuk továbbá az utóbbiak helyettesített származékait is, így az 1-metil-piperidint, 4-etil-morfolint, 1-izopropil-pirrolidint, 2-metil-pirrolidint, 1,4-dimetil-piperazint, 2-metil-piperidint vagy a hidrofíli csoportokat tartalmazó aminokat, így a mono-, di- és trietanolamint, 2-amino-1-butanolt, 2-amino-2-etil-1,3-butiletanolamint, 2-amino-2-etil-1,3-propanoldit, 2-amino-2-metil-1-propanolt, trisz-(hidroximetil)-aminometánt, N-fenil-etanolamint, N-(p-terc-amil-fenil)-diétanolamint, efedrint, prokaint.

Az I általános képletű vegyületek sói közül előnyösek azok, amelyekben R —COOR_a általános képletű csoportot jelent, ahol R_a a fentiekben említett bázisokból származó, gyógyászatilag vagy állatgyógyászatilag elfogadható kationt jelent.

A 851 122 számú belga szabadalmi leírás ismerteti a 9-oxid-6,9 α -epoxi- Δ^5 -PGF_{1a} vegyületet. Ez a vegyület egyéb hatásokon kívül gátolja a vérlemezke aggregációt és megelőzi a vérrögképződést, miközben vérnyomáscsökkentő és értágító hatást mutat.

Ebben a belga szabadalmi leírásban azt is megemlítik, hogy a hatás specifikusságában, intenzitásában és időtartamában a legjobb biológiai hatást a 15S-hidroxi-9-oxid-6,9 α -epoxi- Δ^5 -PGF_{1a}-származékok mutatják, a szabadalmi leírásban csak ezeket a vegyületeket írják le. Ez összhangban van számos irodalmi közleménnyel, amelyek szerint a 15-epi- vagy 15R-hidroxi-származékok általában kevésbé hatékonyak, mint a megfelelő 15S-hidroxi-epimerek.

Azon túlmenően, hogy a fentiekben említett belga szabadalmi leírásban nem említik meg őket, a találmány szerinti eljárással előállítható 15-epi-származékok értékes prosztaciklinszerű hatást mutatnak, közelebbről gátolják a vérlemezke aggregációt, feloldják a vérrögöket, kitágítják a koszorúereket, nemkívánatos mellékhatásokat azonban nem mutatnak. A természetben előforduló prosztaciklinek (a 15S-származékok), például a fentiekben említett belga szabadalmi leírásban leírt vegyületek hatását azonban mindig kíséri egy általános értágító hatás, amely alacsony vérnyomást okoz. Meg kell említeni, hogy a belga szabadalmi leírás nem tulajdonít trombusoldó hatást a benne szereplő vegyületeknek. A találmány szerinti eljárással előállítható 15-epi-prosztaciklin-származékok azonban nem mutatnak általános értágító hatást, így nincs vérnyomáscsökkentő hatásuk.

Különleges tulajdonságaik következtében a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek kitűnő trombózis ellenes és trombusoldó szerek, amelyek akut szívizominfarktus kezelésére használhatók.

A szívizominfarktus kezelésére használt vegyületek egyáltalán nem gyakorolhatnak negatív hatást az általános vérnyomásra, nem lehet értágító és vérnyomáscsökkentő hatásuk. Ez a nemkívánatos mellékhatás jellemző a természetes prosztaciklinekre, így a 851 122 számú belga szabadalmi leírásban leírt 15S-származékokra, nem tapasztalható azonban a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek esetében. Azon túlmenően, hogy feloldják a trombusokat és a vérrögöket, szelektíven csak a koszorúereket tágtítják, nincs általános vérnyomáscsökkentő hatásuk, sem egyéb nemkívánatos mellékhatásuk, mint például a gasztrointesztinális traktus stimulálása.

Érdeklődésre tarthat számot a 15-epi-d,1-PGI₂ és az analóg 15S-d,1-PGI₂ és ezeknek a vegyületeknek a PGI₂, PGE₁, 5,6 α -dihidro-PGI₂ és az ω -tetranor-16-m-CF₃-fenoxi-5,6 α -dihidro-PGI₂ vegyületekkel történő összehasonlítása.

5 A csatolt rajz szerinti ábra vérlemezkében gazdag plazmában mutatja 2 μ M ADP által indukált vérlemezke aggregáció százalékos gátlását. Az ábrán a koncentrációt logaritmus skálán adtuk meg. A kísérlethez felhasznált PGI₂-t arachidonsav bioszintézisével állítottuk elő.

10 A vérlemezke aggregációt 50%-ban gátló koncentráció (IC₅₀) ng/ml értékben kifejezve az egyes vegyületek esetében az alábbi:

PGI ₂ és d,1-PGI ₂	~4,5
15 PGE ₁	~30
d,1-15-epi-PGE ₂	~330
5,6 α -dihidro-PGI ₂	~400
ω -tetranor-16-m-CF ₃ -fenoxi-5,6 α -dihidro-PGI ₂	> 5000
20 d,1-5,6 α -dihidro-15-epi-PGI ₂	hatástalan
d,1-5,6 β -dihidro-15-epi-PGI ₂	hatástalan

Az új 15-epi-prosztaciklin-analógok másik fontos jellemzője, hogy a gasztrointesztinális traktusban gyakorlatilag nem mutatnak PGE-szerű aktivitást. Az analóg 15S-hidroxi-5,6 α -dihidro-prosztaciklinektől és azok 15-epi-származékaitól eltérően (amelyek a jelen kísérletben teljesen hatástalannak) az új vegyületek nem váltanak ki összehúzódotást patkány vastagbél és gyomor darabkákon.

30 Standardként PGE₂-t használva (100), a hatékonysági arányok az alábbiak:

	Patkány vastagbél	Gyomor-darabkák
PGE ₂	100	100
35 PGI ₂	0	20
d,1-PGI ₂	0	20
15-epi-d,1-PGI ₂	0	1
5,6 α -dihidro-PGI ₂	2,76	1,86
5,6 β -dihidro-PGI ₂	2	0,80
40 16,16-dimetil-17-oxa-5,6 α -dihidro-PGI ₂	0,72	0,41**
ω -tetranor-16-m-CF ₃ -fenoxi-5,6 α -dihidro-PGI ₂	2,8	0,91
d,1-5,6 α -dihidro-15-epi-PGI ₂	0	0,20
45 d,1-5,6 β -dihidro-15-epi-PGI ₂	0	0,05

A ** jellel jelölt vegyület gyenge vérlemezke aggregációs hatást mutat.

50 A 15-epi-származékok továbbá relaxáns és szarvasmarha szívkoszorúerőerő gátló hatást is mutatnak. Az 5,6-dihidro-PGI₂-analógokhoz hasonlítva (azaz a 15S-hidroxi-származékhoz hasonlítva) kedvezőbb hatást mutatnak, amint ez az alábbiakból világosan látható.

	Szarvasmarha szívkoszorúerőerő gátlás	összehúzódotás
55 PGI ₂ *	100	0
60 d,1-PGI ₂	100	0
d,1-15-epi-PGI ₂	1	0
5,6 α -dihidro-PGI ₂	0,28	0
5,6 β -dihidro-PGI ₂	0	0,34
15-epi-d,1-5,6 α -dihidro-PGI ₂	0	0
65 15-epi-d,1-5,6 β -dihidro-PGI ₂	0	0

	Szarvasmarha szívkoszorúvérőér tágulás	
	össze- húzóadás	
ω -tetranor-16-m-CF ₃ -fenoxi- 5,6 α -dihidro-PGI ₂	0,11	0
PGE ₂	0	100

Az összes vizsgált területen (vételemezke aggregáció gátlása, koszorúértágítás, nemkívánatos mellékhatások csökkenése vagy eltűnése) a hatékonysági tartomány nem különbözik jelentősen a természetes PGI₂ hatékonyságától, azzal összehasonlítva a hatékonyság csökkenése várható (a 15-epi-származék esetében). Ezért a találmány szerinti eljárással előállítható új vegyületek nem szükségszerűen előnyösebbek a természetben előforduló termékénél, az 5,6-dihidro-analogoknál, például az 5,6 α -dihidro-PGI₂-nél vagy a tetranor-származékánál, amely kevésbé hatékony, mint a természetben előforduló termék, azonban stabilisabbak.

A találmány szerinti eljárással előállítható új 15-epi-vegyületek haladó voltát egy olyan kísérlettel bizonyíthatjuk, amelyet Gryglewsky módszerével végzünk (Abstract II. Int. Symp. on Prostaglandins, Halle, 9/19—21/1977., 3. oldal) érzéstelenített és heparinnal kezelt macskákon, hogy meghatározzuk a vegyületek vérrög dezaggregáló hatását in vivo. Ebben a kísérletben a PGI₂ 2,5 μ g/kg dózisban intravénásan adagolva blokkolja a vételemezke aggregációt, az 5,6 α -dihidro-PGI₂ (egy 15S-hidroxi-származék) ugyanilyen hatást mutat 250 μ g/kg dózis intravénás beadagolásakor. Így azonos hatású dezaggregáló adagok esetén a vérnyomáscsökkentő hatás körülbelül 25%-kal magasabb, mint a PGI₂ esetén. Az ω -tetranor-analog tizenötször kevésbé aktív, mint aggregációgátló szer, míg a d,1-15-epi-PGI₂ esetén 125 μ g/kg intravénás adagra van szükség, hogy ugyanazt a hatást ériük el, mint a PGI₂ fenti adagjával. Így az azonos hatású adagok az alábbiak:

PGI ₂	2,5 μ g/kg
d,1-PGI ₂	4—5 μ g/kg
d,1-15-epi-PGI ₂	125 μ g/kg
5,6 α -dihidro-PGI ₂	250 μ g/kg

Ki kell emelnünk, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható 15-epi-analogok, például a d,1-15-epi-PGI₂ a bioszintetikus eredetű PGI₂-vel (amelyet arachidonsavból állítanak elő), a d,1-PGI₂-vel és az 5,6 α -dihidro-PGI₂-vel ellentétben (amelyek mind prosztaciklinszerű vegyületek abban a tekintetben, hogy a dezaggregáló hatást alacsony vérnyomás kísérő) közepes és hosszantartó vérnyomásemelő hatást mutatnak, így ideális anti-trombózis szerek, és akut szívizominfarktus kezelésére használhatók.

A 15-epi-13,14-dehidro-származékok ugyanilyen hatásspektrumot mutatnak.

Egy ebbe a sorozatba tartozó tipikus vegyület a 15-epi-13,14-dehidro-20-metil-PGI₂.

Ha ezt PGI₂-vel hasonlítjuk össze, azt tapasztaljuk, hogy ez a vegyület egy PGI₂-höz hasonló vegyület, amely azonban nem képes a szarvasmarha szívkoszorúvérőér, a patkány vastagbél és a gyomor darabkák összehúzására, a szarvasmarha szívkoszorúvérőér darabkákat relaxáló képessége azonban körülbelül 15%-a a PGI₂ ilyen képességének.

Ellenben a 2 μ m ADP-vel indukált vételemezke aggregáció nyúl vételemezkében gazdag plazmájában és heparinnal kezelt macskavérben IC₅₀-értéke (ng/ml) 15-epi-13,14-dehidro-20-metil-PGI₂ esetén 75, illetve 100, a PGI₂ megfelelő értékei 3,9 és 1.

A 15-epi-13,14-dehidro-20-metil-PGI₂ nem mutat általános vérnyomáscsökkentő hatást.

Az I általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy valamely II általános képletű vegyületet — ahol R, p, q, R₁, Y, R₂, R₃, n₁, R₃, R₄, X, n₂ és R₆ a fenti jelentésű és Z₂ valamely halogénatomot, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatomot képvisel — dehidrohalogénezünk, és kívánt esetben a kapott I általános képletű vegyületet valamely más I általános képletű vegyülettel alakítjuk és/vagy kívánt esetben sójává alakítjuk.

A dehidrohalogénezést előnyösen valamely közömbös oldószerben valósítjuk meg valamely megfelelő dehidrohalogénező szerrel, és az oldószer előnyösen az alábbi oldószerek egyike lehet: dimetilszulfid, dimetilformamid, hexametilfoszforamid, valamely lineáris vagy ciklusos éter, így dimetoxietán, tetrahydrofurán vagy dioxán, valamely aromás szénhidrogén, így benzol vagy toluol, folyékony ammónia. Ezeket az oldószereket keverékek alakjában is alkalmazhatjuk, és a hőmérséklet az ammónia cseppfolyósodásának és a víz forráspontjának megfelelő értékek között változhat, különösen előnyös, ha a reakciót szobahőmérsékleten végzük.

A dehidrohalogénező szer valamely bázis, előnyösen nátrium-dimetilszulfonilkarbanion, kálium-dimetilszulfonilkarbanion, diazabicikloundecén, diazabiciklononén és valamely alkálifém amid vagy alkoholát lehet. A reakcióban alkalmazott dehidrohalogénező bázis mennyiség 1 mól vegyületre számítva 1—5 mól lehet, az előnyös arány azonban 1 mól II általános képletű vegyületre számítva 1,5—1,8 mól bázis.

A reakcióidő az oldószertől, a reakció hőmérsékletétől, a reagensek molarányától és a halogénezett szubsztátum természetétől függően 20—30 perc és 3—4 nap között változhat.

A halogénezett szubsztátum reakcióképessége a jodid-bromid-klór irányban csökken.

Különösen előnyösen úgy járunk el, hogy dehidrohalogénező szerként diazabicikloundecént alkalmazunk szobahőmérsékleten valamely oldószerben, így dimetilformamidban vagy dimetilszulfidban.

Előnyös az is, ha a reakciót káliumalkoholáttal (előnyösen kálium-terc-butilláttal) vagy pedig nátrium- vagy kálium-dimetilszulfonilkarbanionnal valósítjuk meg dimetilszulfidban szobahőmérsékleten, vagy valamely alkálifém- vagy alkáliföldfémalkoholáttal valamely kis molekulású vízmentes alkoholban. Az utóbbi esetben — minthogy a kation báziserőssége csökken — a dehidrohalogénezéshez szükséges bázismennyiség arányosan nő.

A dehidrohalogénezés során általában az E és Z izomerek keverékét kapjuk, amelyet frakcionált kristályosítással vagy oszlopkromatográfia segítségével választunk szét. Előnyösen frakcionált kristályosítást végzünk valamely oldószerből, így etiléterből vagy valamely szénhidrogénből, így n-pentánból, n-hexánból vagy ciklohexánból.

Ismert módszerek alkalmazásával alakítjuk át az I általános képletű vegyületeket más I általános képletű vegyületekké, valamint állítjuk elő az I általános képletű vegyületek sóit. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek enoléter szerkezete azonban savakra nagyon érzékeny, a fentiekben felsorolt átalakításokat enyhe körülmények között kell tehát megvalósítani, előnyösen semleges vagy bázikus körülmények között.

Savas közeg víz addícióját katalizálja az exociklusos ketós kötésre, így az I általános képletű vegyületből III általános képletű félacetál képződik. A III általános képletű félacetál egyensúlyban van a IV általános képletű hidroxike-

tonnal, amint ezt a csatolt rajz szerinti A) egyenlet szemlélteti, ahol a képletekben a szubsztituensek a fenti jelentésűek.

Ha az I általános képletű vegyületben az enoléter szerkezet savval szemben túlságosan érzékeny, a kívánt átalakításokat a kiindulási anyagként alkalmazott II általános képletű vegyületen végezhetjük el.

Ha az I vagy II általános képletű vegyületekben R_1 hidroxilcsoportot jelent, ezt 1—6 szénatomos alkoxicsoporthá alakíthatjuk a szokásos éterező eljárásokkal, például valamely adott esetben arilcsoporttal helyettesített diazoalkánnal végzett reakcióval valamely savas katalizátor (például fluoroborsav vagy bórt trifluorid) jelenlétében valamely szerves oldószerben, így diklórmétánban. Eljárhatunk úgy is, hogy a hidroxilcsoportot (szabad alakban vagy valamely só alakjában) valamely alkil- vagy arilalkilhalogéniddel reagáltatjuk valamely bázis, így ezüstoxid jelenlétében, valamely oldószerben, így dimetilszulfoxidban vagy dimetilformamidban.

Ugyanilyen módon eljárva az olyan I vagy II általános képletű vegyületeket, amelyekben R_2 hidrogénatomot jelent, a megfelelő olyan I vagy II általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, amelyekben R_2 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Ha a molekulában levő számos szabad hidroxilcsoport közül csak egyet akarunk szelektíven éterezni vagy észterezni (például ha valamely I vagy II általános képletű vegyületet, amelyben R_1 hidroxilcsoportot és R_2 hidrogénatomot jelent, olyan származékká kívánunk átalakítani, amelyben R_1 1—4 szénatomos alkoxicsoporthat, és R_2 hidrogénatomot képvisel, vagy pedig olyan származékká, amelyben R_1 hidroxilcsoportot és R_2 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent), azt a hidroxilcsoportot, amelynek a reakció során változatlanul kell maradnia, a reakció megkezdése előtt valamely ismert védőcsoporttal meg kell védeni, majd a védőcsoportot a reakció befejezése után el kell távolítani.

Ezek a védőcsoportok, általában éterek, olyan csoportok, amelyek enyhe reakciókörülmények között visszaalakíthatók hidroxilcsoporttá, ilyenek például az acetálekterek, enoléterek és szililéterek. Előnyös védőcsoportok a VII, VIII, IX, X, XI és XII általános képletű csoportok, amelyekben W —O— vagy —CH₂— csoportot és Alk 1—6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

A II általános képletű vegyületekből a védőcsoportokat savas hidrolízissel távolíthatjuk el, így például mono- vagy polikarbonsavakkal, így hangyasavval, ecetsavval, oxálsavval, citromsavval, borkósavval valamely oldószerben, így vízben, acetonban, tetrahidrofuranban, dimetoxietánban, vagy valamely kis molekulású alkoholban, vagy pedig valamely szulfonsavval, így p-toluolszulfonsavval valamely kis molekulású alifás alkoholban, így vízmentes metil- vagy etilalkoholban, vagy pedig valamely polisztirolszulfonát gyantával.

Másrészt az I általános képletű vegyületekből a védőcsoportokat semleges körülmények között kell eltávolítani, így például ha szililétercsoportokat használtunk védőcsoportokként, az eltávolítást fluoridionokkal végezzük tetrahidrofuranban.

Az I vagy II általános képletű vegyületeket a szokásos módon alakíthatjuk sóvá, ugyanúgy, mint az izomer elegyek optikai antipódokra, diasztereomerekre vagy geometrikus izomerekre történő szétválasztását. Így például az optikai antipódokat optikailag aktív vegyületekkel végzett sóképzéssel különíthetjük el a racém keverékből; a diasztereomereket frakcionált kristályosítással vagy kromatográfia segítségével választhatjuk szét.

A frakcionált kristályosítást valamely oldószerben, így

dietiléterben vagy valamely alifás szénhidrogénben, így n-pentánban vagy n-hexánban végezzük. A kromatográfias szétválasztáshoz mind preparatív vékonyréteg-, mind oszlopkromatográfiát használhatunk, amelyet szilikagélben vagy magnéziumszilikáton valósítunk meg és az eluens például diklórmétán, dietiléter, izopropiléter, etilacetát, benzol, metilacetát vagy ciklohexán vagy azok keveréke lehet.

A II általános képletű vegyületek diasztereomerei előnyösen az egyedüli olyan vegyületek, amelyeket kromatográfiával választunk szét, minthogy a gyengén savas kromatográfias hordozóanyag (szilikagél vagy magnéziumszilikát) katalizálhatja a III és IV általános képletű vegyületek kialakulását az I általános képletű enoléterekből.

A II általános képletű vegyületeket az V általános képletű vegyületek halociklizálásával állítjuk elő, ahol p, q, Y, R_2 , n_1 , R_3 , R_4 , X, n_2 és R_6 a fenti jelentésű, D valamely cisz vagy transz kettős kötést jelent, R''' jelentése —COOR' általános képletű csoport, ahol R' jelentése a fenti, R'_1 hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, vagy valamely, a gyűrűhöz éterkötéssel keresztül kapcsolódó, ismert védőcsoportot jelent és R'_2 hidrogénatomot, 1—4 szénatomos alkilcsoportot, vagy valamely ismert védőcsoport maradékát képviseli, majd ha van jelen védőcsoport, ismert módszerekkel eltávolítjuk.

A halociklizálást halogénezőszer sztöchiometrikus mennyiségével vagy kis feleslegével valósíthatjuk meg valamely közömbös oldószerben, valamely bázissal vagy anélkül. Előnyös halogénezőszer a jód, bróm, klór, brómdioxán, brómpiridin, Br₂-piridin-HBr, KJ₃, pirrolidondihidrotetrabromid, valamely N-haloamid, így N-klórszukcinimid, N-brómszukcinimid, N-jódszukcinimid, valamely rézhalogénid, így CuCl₂ vagy CuBr₂, valamely vegyes halogénid, így JCl vagy JBr, valamely alkálilokrid és alkálilokridat keveréke, alkálilokrid és alkálilokridat keveréke vagy alkálilokrid és alkálilokridat keveréke. A megfelelő oldószerek közé tartoznak a halogénezett szénhidrogének, így a kloroform, széntetraklorid, diklórmétán, az alifás és cikloalifás szénhidrogének, így az n-hexán, n-heptán és ciklohexán, az aromás szénhidrogének, így a benzol, toluol és piridin, a ciklusos vagy lineáris éterek, így a dioxán, tetrahidrofuran, dietiléter, dimetoxietán, valamint azok keverékei. Oldószerként azonban előnyösen halogénezett szénhidrogéneket alkalmazunk, így diklórmétánt, minthogy mind az V általános képletű vegyület, mind a halogénezőszer általában oldódik ezekben az oldószerekben.

Ha a halociklizálás folyamán halogénhidrogénsav képződik, sztöchiometrikus mennyiségű bázisnak, szerves (alkálifém- vagy alkáliföldfémoxid, -karbonát vagy -hidrogénkarbonát, például kalciumoxid, kalciumkarbonát, káliumkarbonát) vagy szerves (például valamely tercier amin, így trietilamin vagy aromás amin, így szubsztituált vagy szubsztituálatlan piridin vagy valamely anion-típusú ioncserélő gyanta) bázisnak kell jelen lennie.

A halociklizálást —70 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten valósíthatjuk meg, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük. A reakcióidő néhány perc és több nap közötti, általában azonban két óránál kevesebb, gyakran csak néhány percre van szükség a reakció lejárásához.

Ha az V általános képletű vegyület a D-vél jelzett kötésen kívül egyéb telítetlen kötések is tartalmaz, a halociklizálás során ezeken is addíció játszódhat le. Ez az addíciós termék azonban könnyen átalakítható az eredeti telítetlen vegyületté, ha megfelelő oldószerben, így acetonban alkálifém- vagy alkáliföldfémjoddal kezeljük szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. A reakcióidő 2—3 óra és 2—3 nap közötti.

séggel folytatjuk, csökken a vér és a mesterséges felület közötti kölcsönhatás, így a dialízist thrombocytopenia és mikroembólia bekövetkezése nélkül valósíthatjuk meg. Jelenleg a haemodialysis során heparint használnak a véralvadás megakadályozására. Ennek ellenére kölcsönhatás lép fel a koagulációs faktorok, vértetek és a dializáló mesterséges felületei között, trombusok válnak le és vérvesztés következik be.

Ezeket a jelenségeket minimálisra csökkenthetjük, meghosszabbíthatjuk a dializáló hatékonyságát és megelőzhetjük a vérkeringési zavarokat heparin jelenlétében vagy távollétében, ha 15-epi-prosztaciklineket alkalmazunk.

A 15-epi-prosztaciklinek alkalmazásával elkerüljük az általános vérnyomáscsökkentő hatást, így az ilyen készítmények előnyösebbek, mint a természetes hormont tartalmazók.

Amint a fentiekben már említettük, a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket tartalmazó készítményeket számos különféle módon adagolhatjuk: intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután, orálisan, endovaginálisan, rektálisan, helyileg.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítására a szokásos kötő- és hordozóanyagokat használhatjuk. Orális adagolás céljára például megemlíthetjük az alábbiakat: laktóz, dextróz, szacharóz, mannit, szorbit, cellulóz, talkum, sztearinsav, kalcium- vagy magnéziumsztearát, glikol, amidok, gumiarábikum, tragantmézga, alginsav vagy alginátok, lecitin, poliszorbátok, laurilszulfátok stb., porlasztással történő alkalmazáshoz a vegyület, előnyösen valamely só, így nátrium-származék vizes oldatát vagy szuszpenzióját állítjuk elő. A gyógyászati készítmény lehet továbbá a vegyület valamely ismert cseppfolyós hajtóanyaggal, így diklórdifluormetánnal vagy diklórtetrafluoretánnal készített szuszpenziója vagy oldata is, amelyet valamely nyomás alatt levő tartályból, így aeroszol bombából adagolunk. Ha a hatóanyag nem oldódik a hajtóanyagban, segédoldószert (például etanolt vagy dipropilénglikolt) és/vagy valamely tenzióaktív anyagot adhatunk hozzá. Parenterális adagolás céljára a hatóanyagot feloldhatjuk például steril vízben, lidokain-hidroklorid vagy fiziológiás nátriumklorid-oldatban, dextróz-oldatban vagy az ilyen típusú adagolás esetén általánosan alkalmazott egyéb oldószerekben.

A találmány szerinti eljárás fogantatására az alábbi kiviteli példákat adjuk meg.

1. példa

0,7 g d,1-9-dezoxi-5-jód-6βH-6,9α-oxido-11α,15R-dihidroxi-proszt-13-transz-énsav-metilészter 30 ml metanollal és 5 ml vízzel készített oldatát 6 órán át reagáltatjuk szobahőmérsékleten 0,3 g lítiumhidroxiddal. A metanol feleslegének eltávolítása után a vizes oldatot a semleges szennyezések eltávolítása céljából etiléterrel extraháljuk, 5,2 pH-értékre savanyítjuk, és frissen desztillált etiléterrel újra extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot megszáritjuk és bepároljuk, így 0,675 g d,1-9-dezoxi-5-jód-6βH-6,9α-oxido-11α,15R-dihidroxi-proszt-13-transz-énsavat kapunk, ezt 10 ml terc-butanolban feloldjuk, és 3 órán át reagáltatjuk 0,4 g kálium-terc-butilláttal 45 °C hőmérsékleten. A kivált káliumjodidot szűrővel elválasztjuk, és a szűrletet szárazra pároljuk, így 0,545 g maradékot kapunk, amely a d,1-15-epi-PGI₂ káliumsója (C₂₀H₃₁O₅K, 390,55 g/mol).

IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1692 \text{ cm}^{-1}$ (O—C=C).

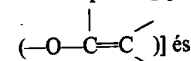
6

MMR-spektrum (C¹³): 182,5 (C—1), 158,1 (C—6), 139,8 és 134,3 (C 13—14), 100,5 (C—5), 87,0 (C—15), 80,6 és 75,6 (C 9—11), 58,1 (C—12), 49,0, 45,7, 42,5, 41,7, 37,6, 35,8 (C—18), 31,6, 29,4, 26,6, (C—19), 18,3 (C—20) ppm tetrametilszilántól dimetilszulfoxidban.

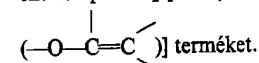
A termék 0,18 g-ját 0,6 ml vízben feloldjuk. Az oldat pH-ját 2 n kénsav-oldattal 7,0-ra beállítjuk, hozzáadunk 20% egybázisú foszfátot, és az elegyet 20 percen át 4,9 pH-értéken tartjuk. A vizes oldatot ezután etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázisból 0,058 g d,1-15-epi-6-keto-PGF_{1α} terméket kapunk.

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő nat- és ent-9-dezoxi-5-jód-6βH-6,9α-oxido-11α,15R-dihidroxi-proszt-13-transz-énsavból a

15 nat-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1692 \text{ cm}^{-1}$



ent-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1693 \text{ cm}^{-1}$



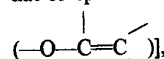
2. példa

110 mg d,1-9-dezoxi-5-jód-6αH-6,9α-oxido-11α,15R-dihidroxi-proszt-13-transz-én-sav-metilészter oldatát az előző példa szerinti eljárással hidrolizáljuk (3 ml metanol, 0,5 ml víz, 30 mg lítiumhidroxid), így 98 mg szabad savat kapunk. A szabad sav 88,3 mg-ját 2 ml terc-butanolban feloldjuk, és szobahőmérsékleten 83 mg kálium-terc-butilláttal reagáltatjuk. A reakcióelegyet 5 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, hogy a dehidrohalogénezés teljesen lejártszódjon. A reakcióelegyet az előző példában ismertetett módon dolgozzuk fel, így 86 mg d,1-15-epi-5E-PGI₂-káliumsót kapunk.

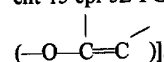
IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1692 \text{ cm}^{-1}$ (O—C=C).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az egyes izomerekből az alábbi vegyületeket:

40 nat-15-epi-5E-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1692 \text{ cm}^{-1}$



45 ent-15-epi-5E-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1693 \text{ cm}^{-1}$



80 mg d,1-15-epi-5E-PGE₂-káliumsó vizes oldatának pH-ját telített nátriumdihidrogén-foszfát-oldattal 4,8-ra állítjuk, és az elegyet 4 órán át 30 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután etilacetáttal többször extraháljuk, és a szerves fázis bepárlásával 51 mg d,1-6-keto-15-epi-PGF₁ vegyületet kapunk, amely minden tekintetben azonos az előző példa termékével.

3. példa

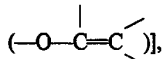
1,2 g 5-bróm-6αH-9-dezoxi-6,9α-oxido-11α,15R-dihidroxi-proszt-13-transz-én-sav-metilészter 18 ml metanollal készített oldatban elszappanosítunk oly módon, hogy beadagolunk 0,18 g lítiumhidroxidot 1,8 ml vízben. A reakcióelegyet 8 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd az oldószert lepároljuk és a maradékhoz vizet adunk. A vizes oldatot etilacetáttal extraháljuk, és az extraktumot eldobjuk.

A vizes fázist 4,8 pH-értékre savanyítjuk, és 5 : 1 arányú etiléter-metilénklorid eleggyel extraháljuk. Szárítás és az oldószer eltávolítása után 1,08 g 5-brómsavat kapunk. Ezt 20 ml terc-butanolban feloldjuk, és az oldatot 1,3 g frissen szublimált káliumbutilláttal kezeljük. A reakcióelegyet 90 percen át 50 °C hőmérsékleten melegítjük, majd lehűtjük, a kivált káliumbromidot szűrőssel eltávolítjuk, és a szűrletet bepároljuk. Ily módon 0,9 g 15-epi-PGI₂-káliumsót kapunk.

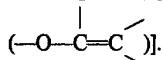
IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1692 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$).

Az enantiszterhez hasonlóan eljárva állítjuk elő a d,1-bróm-származékokból az alábbi vegyületeket:

d,1-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1692 \text{ cm}^{-1}$]



ent-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1693 \text{ cm}^{-1}$]

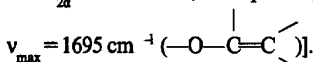


4. példa

0,4 g 11,15-diepi-PGF_{2α}-metilészter 8 ml dietiléterrel készített oldatát 12 ml telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal emulgáljuk. Az elegyet 0,2 °C hőmérsékletre hűtjük és ezen a hőmérsékleten, keverés közben dietiléteres jódot oldatot adunk hozzá (12,5 ml, J₂-koncentráció = 25 mg/ml). A keverést további 8 órán át folytatjuk, majd a szerves fázist elválasztjuk, és 0,1 n Na₂S₂O₃-oldattal többször mossuk. Szárítás és az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikiumdioxidon tisztítjuk (eluensként etilétert alkalmazva), így 340 mg tiszta 6βH-5-jód-11,15-diepi-5,6α-dihidro-PGI₂-metilésztert kapunk. A termék 300 mg-ját szobahőmérsékleten vízmentes metanollal készített nátriummetilát-oldattal reagáltatjuk, a nátriummetilát-oldatot oly módon állítjuk elő, hogy 0,14 g nátriumot feloldunk 2,5 ml metanolban. A dehidrohalogénezés szobahőmérsékleten 12 óra alatt fejeződik be, így 11,15-diepi-PGI₂-metilésztert kapunk. A reakciót szilikagélén és florisilen végzett vékonyrétegkromatográfia segítségével követjük, eluensként etilacetát és trietilamin 100 : 2 arányú elegyét alkalmazzuk. Ezután a metilészter oldatát 1,5 ml vizes 1,0 n nátriumhidroxid-oldattal felhígítjuk, a hidrolízis 2 óra alatt befejeződik. Az oldószer eltávolításával maradékként a nyers 11,15-diepi-PGI₂-nátriumsót kapjuk, ehhez néhány csepp n nátriumhidroxid-oldatot adunk. Ezután a terméket néhány órán át hűtőszekrényben tartjuk, kristályos termék válik le, ezt centrifugálással összegyűjtve 68 mg tiszta nat-11,15-diepi-PGI₂-nátriumsót kapunk.

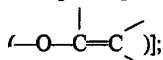
IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1692 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő ent-11,15-diepi-PGF_{2α}-ból az ent-11,15-diepi-PGI₂-nátriumsót [I.V. (KBr):

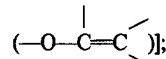


Hasonló eljárással az alábbi sók is előállíthatók:

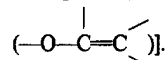
d,1-15-epi-PGI₂ nátriumsó [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1692 \text{ cm}^{-1}$]



nat-15-epi-PGI₂ nátriumsó [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1692 \text{ cm}^{-1}$]



5 ent-15-epi-PGI₂ nátriumsó [I. V. (KBr): $\nu_{\max} = 1693 \text{ cm}^{-1}$]



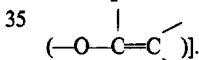
10 5. példa

A 4. példa szerinti módon eljárva állítjuk elő 15-epi-5-cisz-20-metil-13,14-dehidro-PGF_{2α}-metilészterből a 9βH-5-jód-9-dezoxi-6,9α-oxido-11α,15R-dihidro-20-metil-proszt-13-in-sav-metilésztert. Ennek a terméknek 1 g-ját éjszakán át keverjük nitrogén atmoszférában nátriummetilát-oldattal, amelyet úgy állítottunk elő, hogy 0,5 g nátriumot feloldottunk 7,5 ml metanolban. A keletkező sárgaszínű oldatot 5 ml n nátriumhidroxid-oldattal felhígítjuk, a 20-metil-15-epi-13,14-dehidro-PGI₂-metilészter 4 óra alatt teljesen elhidrolizál. A metanolt vákuumban eltávolítjuk, és a nátriumsó hűtés közben kiválik a vizes oldatból. Szűrőssel elkülönítjük és vákuumban megszáritjuk, így 0,485 g 20-metil-15-epi-13,14-dehidro-PGI₂-nátriumsót kapunk. $[\alpha]_D = +72,4$ (etanolban).

IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$).

Ennek a terméknek 100 mg-ját vízben feloldjuk, az oldatot telített nátriumdihidrogénfoszfáttal megsavanyítjuk és extraháljuk, így 0,058 g 20-metil-15-epi-13,14-dehidro-6-keto-PGF_{1α} terméket kapunk.

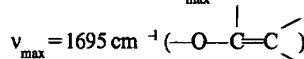
Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő a 15-epi-13,14-dehidro-PGI₂-nátriumsót [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1695 \text{ cm}^{-1}$]



40 6. példa

0,5 g 13t-5-jód-6βH-6,9α-oxido-20-metil-11α,15R-dihidroxi-proszt-13-én-sav-metilészter 2,5 ml vízmentes dimetilformamiddal készített oldatához hozzáadunk 0,3 g 1,5-diazabicykloundecént, és a keletkező elegyet 8 órán át 60 °C hőmérsékleten tartjuk. Az oldatot 10 ml vízzel felhígítjuk, és 1 : 1 arányú etiléter-pentán eleggyel többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázist hideg vízzel, hideg, 5,1 pH-értékű pufferrel, majd újra vízzel semlegesre mossuk. Szárítás és az oldószer eltávolítása után 0,32 g 15-epi-20-metil-PGI₂-metilésztert kapunk.

IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1735 \text{ cm}^{-1}$ (CO₂CH₃) és



55 A terméket elszappanosítva állítjuk elő a nátriumsót.

7. példa

60 250 mg 13t-5,14-dibrom-6βH-6,9α-oxido-15R-metoxi-16S-metil-proszténsav 4,4 ml dimetilszulfoxiddal készített oldatához hozzáadunk 180 mg kálium-terc-butilat, és a keletkező elegyet 4 órán át nitrogén atmoszférában tartjuk a víz kizárásával. Ezután a dimetilszulfoxidot vákuumban

65

eltávolítjuk, és a maradékot 5 : 1 arányú etiléter-diklórmetán elegyben és 6,8 pH-értékű pufferben felvesszük, eközben a hőmérsékletet 0–2 °C értéken tartjuk. Az egyesített szerves fázist megszáritjuk és bepároljuk (és a maradékot trietil-aminsójává alakítjuk), így 0,105 g 15R-metoxi-16S-metil-11-dezoxi-13,14-dehidro-PGI₂ terméket kapunk.

IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1694 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő a 15R-hidroxi-16S-metil-11-dezoxi-13,14-dehidro-PGI₂-t [I.V. (KBr):

$\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$).

8. példa

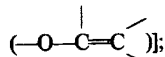
2,5 g ($5,06 \times 10^{-3}$ mól) d,1-13t-20-metil-5-jód-6 β H-6,9 α -oxido-11 α ,15R-dihidroxi-proszt-13-én-sav 12 ml vízmentes metanollal készített, kevert oldatát szobahőmérsékleten 6 órán át reagáltatjuk nitrogén atmoszférában 3 g nátriummetilláttal. Ezután az oldószert eltávolítjuk, és a száraz maradékot 2 ml n nátriumhidroxid-oldatban felvesszük. A lehűlés során kristályos termék válik ki, ezt szűréssel elkülönítjük. Ily módon d,1-20-metil-15-epi-PGI₂-nátriumsót kapunk.

IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1690 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$).

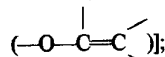
NMR-spektrum (C¹³): 182,7 (C–1), 158,5 (C–6), 140,2 és 134,4 (C–13,14), 100,7 (C–5), 87,0 (C–15), 80,5 és 75,8 (C–9,11), 58,3 (C–12), 48,8, 45,8, 42,5, 41,8, 37,5, 35,7 (C–18), 31,6, 29,8, 29,2, 26,5 (C–19), 29,8, 28,2, 27,5, 24,4 (C–20), 18,3 (C–21) ppm tetrametilszilánól DMSO-d₆-ban.

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő a megfelelő 5-jód-6,9-oxidokból az alábbi vegyületeket nátriumsóik (természetes és d,1-15-epi) alakjában:

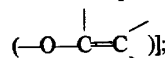
20-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1690 \text{ cm}^{-1}$



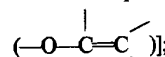
20-etil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1694 \text{ cm}^{-1}$



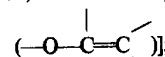
16S-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$



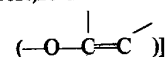
16R-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$



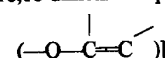
16S,20-dimetil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1690 \text{ cm}^{-1}$



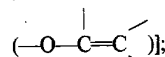
16R,20-dimetil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1690 \text{ cm}^{-1}$



16,16-dimetil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1694 \text{ cm}^{-1}$



13,14-dehidro-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1695 \text{ cm}^{-1}$



5 13,14-dehidro-20-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

$\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

13,14-dehidro-20-etil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

10 $\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

13,14-dehidro-16S-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

$\nu_{\max} = 1695 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

15 13,14-dehidro-16R-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

$\nu_{\max} = 1695 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

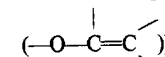
13,14-dehidro-16(S,R)-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

20 $\nu_{\max} = 1695 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

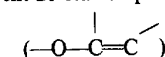
13,14-dehidro-16S,20-dimetil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

$\nu_{\max} = 1693 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

25 ent-20-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1690 \text{ cm}^{-1}$



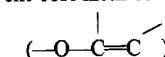
30 ent-20-etil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1694 \text{ cm}^{-1}$



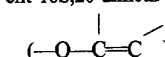
ent-16S-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1694 \text{ cm}^{-1}$

35 $(-\text{O}-\text{C}=\text{C}-);$

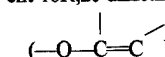
ent-16R-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$



40 ent-16S,20-dimetil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1690 \text{ cm}^{-1}$



45 ent-16R,20-dimetil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1690 \text{ cm}^{-1}$



ent-16,16-dimetil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1694 \text{ cm}^{-1}$

50 $(-\text{O}-\text{C}=\text{C}-);$

13,14-dehidro-ent-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

$\nu_{\max} = 1695 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

55 13,14-dehidro-ent-20-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

$\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

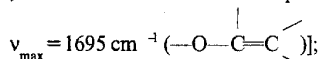
60 13,14-dehidro-ent-20-etil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

$\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

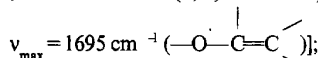
13,14-dehidro-ent-16S-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):

65 $\nu_{\max} = 1695 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{O}-\text{C}=\text{C}-$);

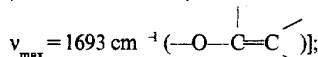
13,14-dehidro-ent-16R-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):



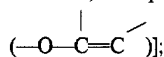
13,14-dehidro-ent-16(S,R)-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):



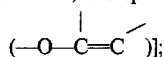
13,14-dehidro-ent-16S,20-dimetil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):



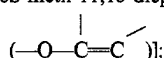
20-metil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1693 \text{ cm}^{-1}$



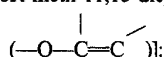
20-etil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1695 \text{ cm}^{-1}$



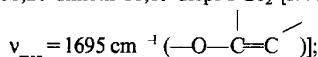
16S-metil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$



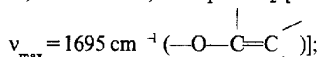
16R-metil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr): $\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$



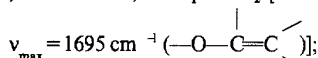
16S,20-dimetil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



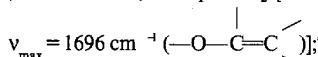
16R,20-dimetil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



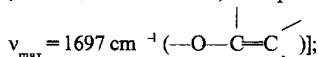
16,16-dimetil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



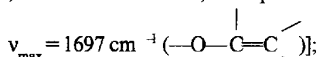
13,14-dehidro-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



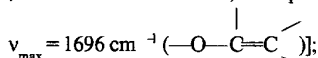
13,14-dehidro-20-metil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



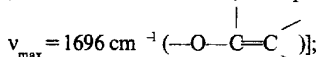
13,14-dehidro-20-etil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



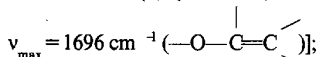
13,14-dehidro-16S-metil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



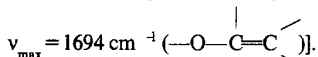
13,14-dehidro-16R-metil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



13,14-dehidro-16(S,R)-metil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



13,14-dehidro-16S,20-dimetil-11,15-diepi-PGI₂ [I.V. (KBr):



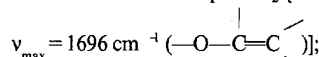
9. példa

0,8 g 5-klór-6βH-6,9α-oxido-15R-hidroxi-proszt-13-énsav
6,5 ml dimetilszulfoxiddal készített oldatához hozzáadunk

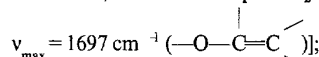
0,55 g frissen szublimált kálium-terc-butilátot. A reakcióelegyet 24 órán át közömbös atmoszférában állni hagyjuk, ezután a dimetilszulfidot lepároljuk és a maradékot megosztjuk etiléter-pentán elegy és 6,8 pH-értékű puffer között. A szerves fázist megszáritjuk és bepároljuk. Így 0,52 g 11-dezoxi-15-epi-PGI₂ terméket kapunk, amelyet trietilamin só alakjában tárolunk.

IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1697 \text{ cm}^{-1} \left(\begin{array}{c} | \\ \text{---O---C=C} \end{array} \right)$

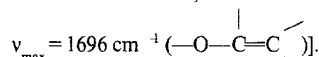
Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket: 11-dezoxi-16S-metil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):



11-dezoxi-16,16-dimetil-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):



11-dezoxi-16S-metil-13,14-dehidro-15-epi-PGI₂ [I.V. (KBr):



10. példa

461 mg 13t-16S,20-dimetil-5-bróm-6βH-6,9α-oxido-15-epi-proszt-13-transz-énsav 9 ml vízmentes terc-butanollal készített oldatához hozzáadunk 280 mg nátrium-terc-butilátot, és a keletkező elegyet 10 órán át 40–45 °C hőmérsékleten tartjuk. Lehűlés után az oldószert vákuumban lepároljuk, így a 16S-20-dimetil-15-epi-PGI₂ nátriumsó-ját kapjuk (nátriumbutilát és nátriumbromid elegy). 2 n nátriumhidroxid-oldatból végzett kristályosítással 0,21 g tiszta terméket kapunk.

IR-spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1690 \text{ cm}^{-1} \left(\begin{array}{c} | \\ \text{---O---C=C} \end{array} \right).$

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő 5-bróm-6βH-6,9α-oxidokból a 8. példában felsorolt vegyületeket.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű vegyületek és azok gyógyszerilag és állatgyógyászatiilag elfogadható sóinak az előállítására — ahol

R jelentése —COOR' általános képletű csoport, ahol R' hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

p értéke 3;

q értéke 1;

R₁ hidrogénatomot vagy hidroxilcsoportot jelent;

Y —CH=CH—(transz) vagy —C≡C— csoportot képvisel;

R₂ hidrogénatomot képvisel;

R₃ hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

n₁ és n₂ értéke 1;

R₃ és R₄ azonos vagy eltérő jelentésű és hidrogénatomot, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

X jelentése —CH₂-csoport;

R₆ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;

azal jellemezve, hogy valamely II általános képletű vegyületet — ahol R, p, q, R₁, Y, R₂, R₃, n₁, R₃, R₄, X, n₂ és R₆ a fenti jelentésű és Z₂ valamely halogénatomot jelent —

dehidrohalogénezünk, és kívánt esetben a kapott I általános képletű vegyületben a $-\text{COO}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ csoportot elszappanosítjuk és/vagy kívánt esetben a kapott I általános képletű vegyületet gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Y transz $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoportot képvisel, és R, R', p, q, R₁, R₂, R₃, n₁, n₂, R₃, R₄, X és R₆ az 1. igénypontban megadott jelentésű, valamint ezeknek a vegyületeknek gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol Y jelentése a fenti; és R, R', p, q, R₁, R₂, R₃, n₁, n₂, R₃, R₄, X, R₆ és Z₂ jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja olyan I általános képletű vegyületek és azok gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sóinak az előállítására, amelyekben Y jelentése $-\text{C}\equiv\text{C}-$ csoport, és R, R', p, q, R₁, R₂, R₃, n₁, n₂, R₃, R₄, X és R₆ az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol Y jelentése a fenti, és R, R', p, q, R₁, R₂, R₃, n₁, n₂, R₃, R₄, X, R₆ és Z₂ jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja d,l-15-epi-PGI₂, nat-15-epi-PGI₂, ent-15-epi-PGI₂, nat-11,15-diepi-PGI₂, ent-11,15-diepi-PGI₂, az alábbi vegyületek d,l-, nat- és enantio-izomerjeinek:

15-epi-20-metil-PGI₂,
15-epi-16R,20-dimetil-PGI₂,
15-epi-20-etil-PGI₂,
15-epi-16S-metil-PGI₂,
15-epi-16R-metil-PGI₂,
15-epi-16,16-dimetil-PGI₂,
15-epi-11-dezoxi-PGI₂,
15-epi-11-dezoxi-16S-metil-PGI₂,

és a megfelelő 11,15-diepi-származékoknak, valamint a felsorolt vegyületek gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sóinak az előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként megfelelően helyettesített II általános képletű vegyületet alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 15-epi-13,14-dehidro-PGI₂, 15-epi-20-metil-13,14-dehidro-PGI₂, 15-epi-16S-metil-13,14-dehidro-PGI₂,

15-epi-13,14-dehidro-16(R) vagy (S,R)-metil-PGI₂, 15-epi-11-dezoxi-16S-metil-13,14-dehidro-PGI₂, és a megfelelő 11,15 diepi-származékoknak, a vegyületek d,l-, valamint nat- és enantio-izomerjeinek és gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sóinak az előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként megfelelően helyettesített II általános képletű vegyületet alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja a 15-epi-PGI₂ d,l-, nat- és enantio-alakjának, valamint gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sójának az előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként megfelelően helyettesített II általános képletű vegyületet alkalmazunk.

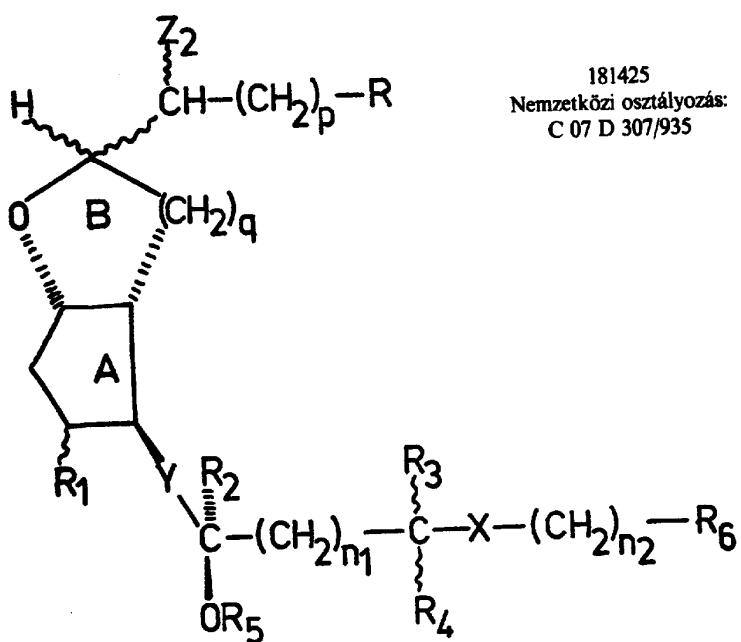
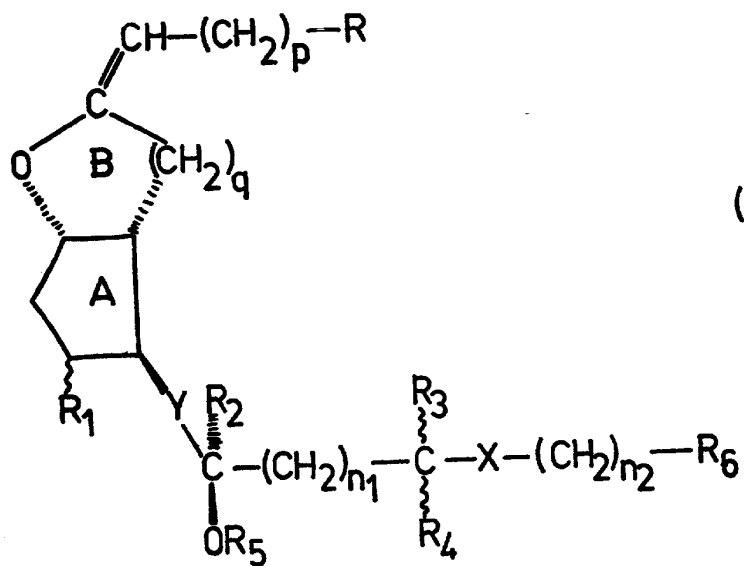
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja a 15-epi-20-metil-PGI₂ d,l-, nat- és enantio-alakjának, valamint gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sójának az előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként megfelelően helyettesített II általános képletű vegyületet alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja a 15-epi-13,14-dehidro-PGI₂ d,l-, nat- és enantio-alakjának, valamint gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sójának az előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként megfelelően helyettesített II általános képletű vegyületet alkalmazunk.

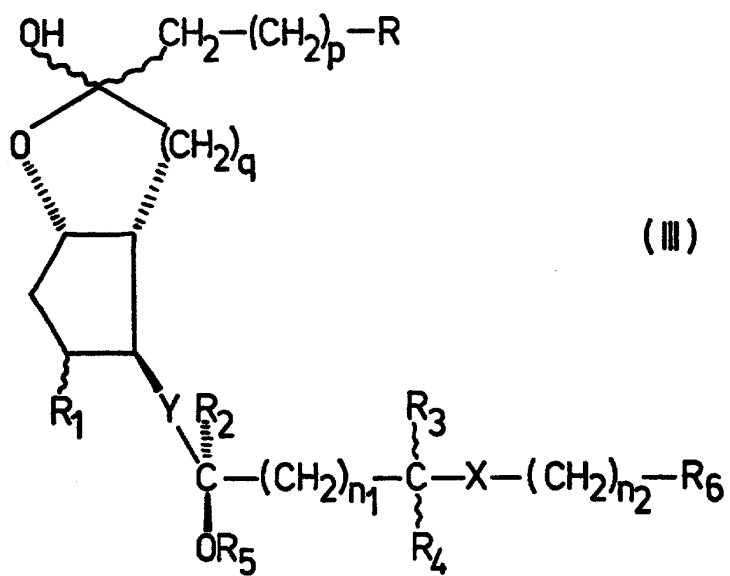
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja a 15-epi-20-metil-13,14-dehidro-PGI₂ d,l-, nat- és enantio-alakjának, valamint gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sójának az előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként megfelelően helyettesített II általános képletű vegyületet alkalmazunk.

10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1—9. igénypontok bármelyike szerint kapott I általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyászatiilag vagy állatgyógyászatiilag elfogadható sóit — ahol a képletben R, p, q, R₁, Y, R₂, R₃, n₁, n₂, R₃, R₄, X és R₆ az 1. igénypontban megadott jelentésű — a gyógyszerkészítésben szokásos módon hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé elkészítjük.

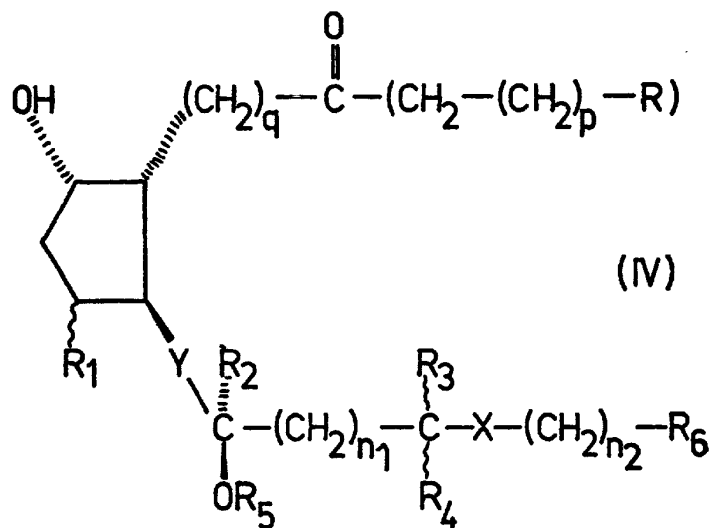
5 lap képletraiz

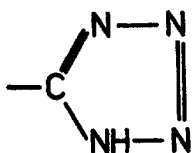
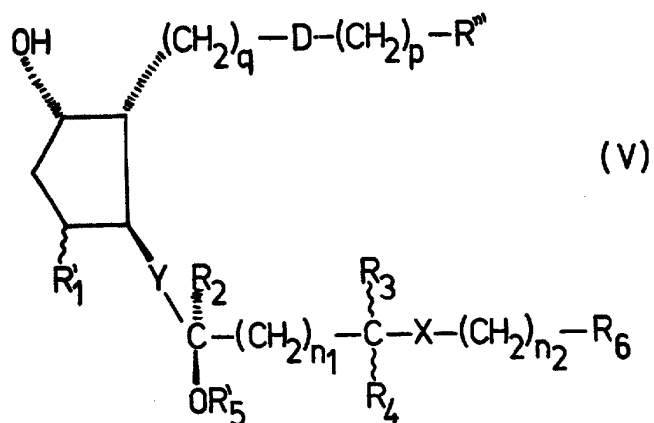


181425
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 307/935

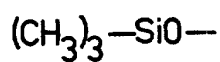


181425
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 D 307/935

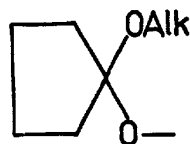




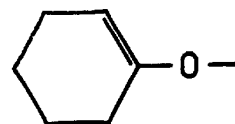
(VI)



(VII)

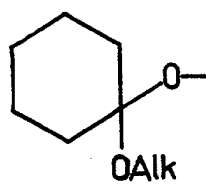


(VIII)

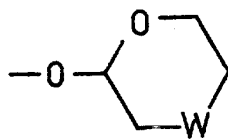


(IX)

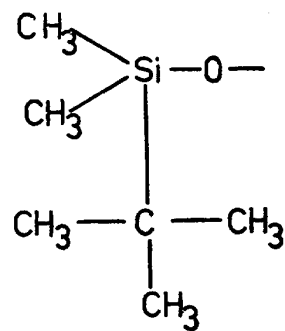
181425
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 307/935



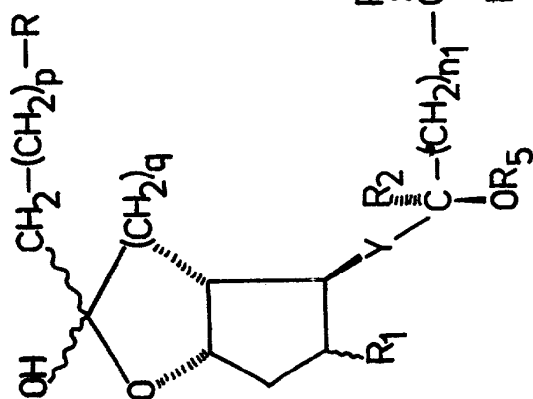
(X)



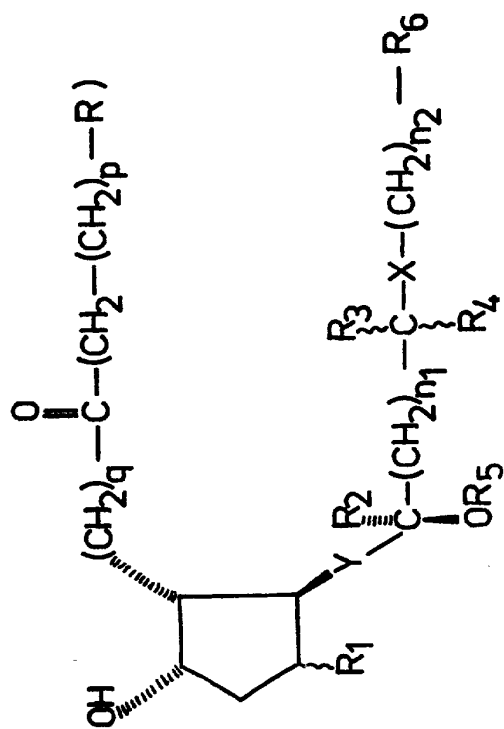
(XI)



(XII)

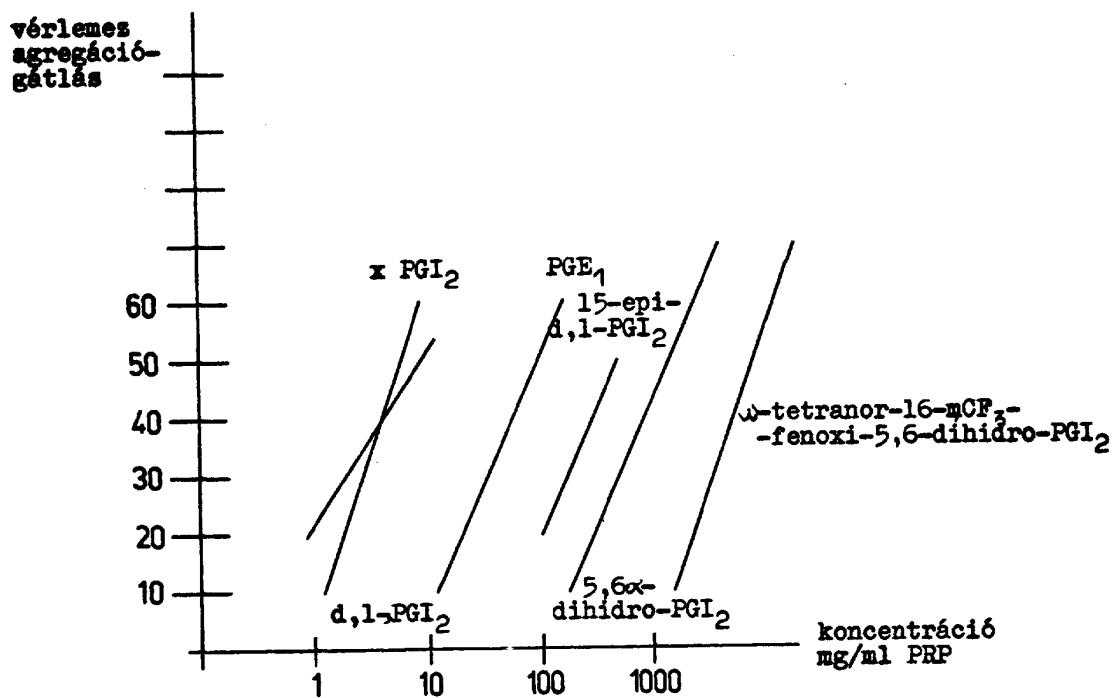


(III)



(IV)

181425
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 307/935



1. ábra

181425
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 307/935