

MAGYAR
NEPKÖZTARSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181840

Bejelentés napja: 1977. VII. 19. (AE-501)

Amerikai Egyesült Államok-beli elsőbbsége:
1976. VII. 19. (706 343)

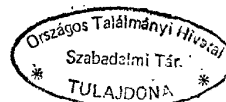
Közzététel napja: 1983. I. 28.

Megjelent: 1985. VI. 28.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃:

C 07 C 177/00



Feltalálók:

Jr. Floyd Middleton Brawner vegyész, Suffern, New York, Weiss Martin Joseph vegyész, Oradell, New Jersey, Grudzinskas Charles Vincent vegyész, Garnerville, New York, Chen Sow Mei Lai vegyész, New Jersey, Park Ridge, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

AMERICAN CYANAMID COMPANY,
Wayne, New Jersey,
Amerikai Egyesült Államok

Eljárás 15-dezoxi-16-hidroxi-16-szubsztituált prosztánsavak és analógjaik előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új 15-dezoxi-16-hidroxi-16-szubsztituált-prosztánsav vegyületek és rokon vegyületeinek, valamint ezek közbelső termékeinek előállítására.

A találmány körébe tartozik valamennyi optikai antipód és racemát és diasztereomer elegy előállítása is, mely vegyületek a (C) általános képlettel jellemezhetők, ezen vegyületek abszolút konfigurációja azonos a természetes emlőkből kapott prosztaglandinok konfigurációjával.

A találmány szerint előállított vegyületek a (C) általános képlettel és tükröképével jellemezhetők – ahol

W (m), (n), (o), (p), vagy (s) képletű csoportok egyike lehet.

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ 2–7 szénatomos alkilcsoport,

R₃ hidrogénatom és hidroxilcsoport, vagy oxo-csoport és amennyiben a 10–11 helyzetű szagatott vonal kettős kötést jelent, hidrogénatom is lehet,

R₄ hidrogénatom,

R (d) vagy (e) képletű divalens csoport – ahol R₅ vinil-, vagy ciklopropilcsoport, a

C₁₃–C₁₄ csoport transz-vinilencsoport és

Z jelentése $-(CH_2)_6$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3$, vagy $(CH_2)_4-S-CH_2-$ csoport, és feltéve, hogy ha Z $-(CH_2)_4SCH_2-$ csoport, akkor a ciklopentanon-gyűrű nem tartalmazhat kettős kötést.

2

Ha R₁ hidrogénatom, akkor a gyógyászatilag elfogadható sók gyógyászatilag elfogadható fémkationokkal, valamint ammónium-, amin-kationokkal vagy kvaterner ammónium-kationokkal képezett sók.

Fémkationokként előnyösen alkálifémionok, például lítium, nátrium vagy kálium; alkáli földfémek, például magnézium vagy kalcium ionjai említethetők meg, bár más fémionok, például alumínium-, cink- vagy vas-ionok is szóba jöhetnek.

Gyógyászatilag elfogadható amin kationok például primér, szekunder vagy terciér aminok, például mono-, di- vagy trimetilamin, etilamin, dibutilamin, triizopropilamin, N-metilhexilamin, decilamin, dodecilamin, allilamin, krotilamin, ciklopentilamin, diciklohexilamin, mono- vagy dibenzilamin, α -vagy β -feniletilamin, etiléndiamin, dietiléntriamin vagy legfeljebb 18 szénatomot tartalmazó aralifás amin vagy heterociklusos amin, például piperidin, morfolin, pirrolidin, piperazin vagy rövidszénláncú alkil-származékai, például 1-metilpiperidin, 4-etilmorfolin, 1-izopropilpirrolidin, 2-metilpirrolidin, 1,4-dimetilpiperazin, 2-metilpiperidin, valamint vízdoldást elősegítő vagy hidrofilcsoportokat tartalmazó aminok, például mono-, di- vagy trietanolamin, etil-dietanolamin, N-butil-etanolamin, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propándiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, trisz(hidroximetil)-aminometán, N-feniletanolamin, N-(p-terc.amilfenil)-dietanolamin, galaktamin, N-metilglükamin, N-metilglükózamin, efedrin, fenilefrin, epinefrin, prokain, stb. ionok.

181840

Gyógyászati lag elfogadható kvaterner ammónium kationok például tetrametilammónium, tetraetilammónium, benziltrimetilammónium, feniltriethylammónium, stb.

A találmány szerint előállított vegyületeket különböző célokra különböző módon adagolhatjuk: például intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután, orálisan, intravaginálisan, rektálisan, szájon keresztül, nyelv alatt, topikálisan, és hosszan tartó steril átültetések formájában.

Intravénás injekciók vagy infúziók céljára steril vizes izotóniás oldatokat használunk előnyösen. Előnyös erre a célra a jobb vízoldékonyság miatt, ha R_1 hidrogénatom vagy gyógyászati lag elfogadható kation. Szubkután vagy intramuszkuláris injekciókra a sav, só vagy észter forma steril oldatai vagy szuszpenziói alkalmasak vizes vagy vízmentes közegben. Orális vagy nyelv alatti adagolás céljára tablettákat, kapszulákat, folyékony készítményeket, például szirupot, elixírt és egyszerű oldatokat használunk a szokásos gyógyászati lag elfogadható hordozókkal együtt. Az irodalomból ismert módon kúpokat készítenek rektális vagy vaginális alkalmazásra. Szövetátültetésekhez steril tablettákat vagy szilíciumgumi kapszulákat vagy más, az anyagot tartalmazó vagy az anyaggal impregnált anyagot használunk. Bizonyos alkalmakkor előnyös lehet a találmány szerint előállított vegyületeket klatrát vegyületekként, α -ciklodextrinnel együtt adagolni.

A prosztaglandinok különböző állati szövetekből kapott vegyületek családja vagy igen közeli rokon vegyületek, melyek fokozzák a simaizom működését, csökkentik az artériális vérnyomást, antagónizálják a szabad zsírsavak epinefrin indukálta mobilizációját és más farmakológiai és autofarmakológiai hatást idéznek elő emlősökön. Lásd Bergstrom, et al., J. Biol. Chem. 238, 3555 (1963) és Horton, Experientia, 21, 113 (1965) és az itt szereplő irodalmi utalások. Az ún. természetes prosztaglandinok mind a D képletű prosztánsav származékai.

A C-8 és C-12 szénatomokhoz kapcsolódó hidrogénatomok transz-konfigurációjúak. A természetes prosztaglandinok csak egy lehetséges optikai izomert reprezentálnak. A találmány szerint előállított vegyületek magukban foglalják valamennyi lehetséges optikai izomert és racemátot.

A prosztaglandin molekulán a szubsztituensek konfigurációja α , ha a molekula síkja alatt fekszenek és ezt az esetet ——— kötésként jelezzük. A molekula síkja fölött elhelyezkedő szubsztituenseket β -konfigurációnak nevezzük és ► kötéssel jelezzük.

A találmány szerint az új vegyületeket új 1,4-konjugált addíciós reakcióval állíthatjuk elő, oly módon, hogy az éterkötéssel védett (15) ciklopentanont lítio-kuprát reagenssel (például 13) az 1. reakcióvázlat szerint állítjuk előkezeljük. Az 1. reakcióvázlaton R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti, R_1 , 1-4 szénatomos rövidszénláncú alkil- vagy tri(rövidszénláncú)alkilszilil- vagy tetrahidropiran-2-il-csoport és R_3' hidrogénatom, tri(rövidszénláncú)alkilszilil-oxi- vagy tetrahidropiran-2-iloxi-csoport.

Az 1. reakcióvázlatban feltüntetett eljárásnak megfelelően az (1) aldehidet propargil-magnézium-halogeniddel kezeljük és a kapott (2) homopropargil-alkoholt a szokásos módon trimetilszililéterr

kítjuk. A szililezett származékot ezután diziamilboránnal reagáltatjuk (in situ állítjuk elő 2-metil-2-buténből, nátrium-bórhidridből és bór-trifluoridéterárból tetrahidrofuran oldatban jeges fürdőn, majd vízmentes trimetilaminoxiddal kezeljük. A kapott oldatot és jódtetrahidrofuranos oldatát egyidejűleg nátriumhidroxid vizes oldatához adjuk és így a (3) 1-jód-4-trimetilszililoxi-transz-1-alként kapjuk.

A trimetilszilil védőcsoportot enyhe savval távolítjuk el és a kapott vinil-jodid alkoholt piridínium-klor-kromáttal oxidáljuk és így a (4) 1-jód-4-oxo-transz-1-alként kapjuk, melyet R_5MgX képletű Grignard reagenssel kezelve 1-jód-4-hidroxi-transz-1-alként kapunk, ezt a szokásos módon szililezzük és a (8a) szililétert kapjuk.

Az 1. reakcióvázlatban találunk egy előnyösebb módszert is a (9) vinillítium közbenső termék előállítására. A szükséges (5 vagy 5a) karbonsavat a megfelelő R_2Li vagy R_5Li képletű szerves lítium vegyülettel kezeljük és a megfelelő (6) ketont kapjuk, melyet propargil-magnéziumhalogeniddel kezelve (7) homopropargilalkoholt kapunk, az utóbbit azo-bisz-izobutirilnitril jelenlétében klórtimetilszilánnal, majd tri-n-butilsztannil-halogeniddel kezeljük és így a transz-vinilsztannil-halogeniddel kezeljük és így a transz-vinilsztannil származékot kapjuk. A (8b) vinilsztannil reagenst -10 – $(-78)^\circ C$ -on n-butillítiummal kezeljük és a (9) vinil-lítium-reagenst kapjuk.

A (8a) képletű vegyületet alacsony hőmérsékleten, előnyösen (-30) – $(-78)^\circ C$ -on iners oldószerben, például hexánban, éterben, toluolban, alkil-lítiummal, például n-butillítiummal vagy 2-ekvivalens terc-butillítiummal kezeljük és (9) transz-1-alkenillítium reagenst kapunk. A (8b) vinil-sztannil esetében a vinil-lítium reagens előállításához előnyös az n-butillítium.

A (12) aszimmetrikus lítiokuprát előállításához egy mólekvalens réz(I)-1-alkin, előnyösen réz(I)-1-pentin egy-öt mólekvalens vízmentes tributilfoszfínnal vagy előnyösen HMPTA-val, készített éteres oldatát a fent említett egy mólekvalens vinil-lítium $-78^\circ C$ -ra hűtött oldatához adjuk. Mintegy 1 óra múlva ezen a hőmérsékleten egy mólekvalens (15) ciklopentenont adunk az oldathoz. Néhány óra múlva (-30) – $(-70)^\circ C$ -on a reakcióelegyet lehűtjük vizes ammónium-klorid oldattal és a (16) védett terméket a szokásos módon izoláljuk.

A konjugált 1,4-addíciót elvégezhetjük a (9) vinillítiumból és réztiofenoxidból előállított aszimmetrikus (14) lítio-kupráttal is. A (9) vinil-lítium éteres oldatát $-78^\circ C$ -on ekvimoláris mennyiségű réztiofenoxid és réz(I)-jodid-tributilfoszfónium-komplex éterrel készített elegyével reagáltatjuk $-78^\circ C$ -on. 30 percig az elegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd a (14) lítio-kuprátot kellő mennyiségű (15) ciklopentenonnal reagáltatjuk és (12) 1-alkinillítiokuprát konjugált addíciójánál leírt módon.

A (13) szimmetrikus lítio-kuprát előállítására egy mólekvalens réz(I)-jodid-tributilfoszfín vízmentes éterrel készített oldatát $-78^\circ C$ körüli hőmérsékleten két mólekvalens fent említett $-78^\circ C$ -ra hűtött (9) viniljodid hexános oldatához adjuk. 1 óra hosszát az elegyet ezen a hőmérsékleten hagyjuk állni, majd a (13) lítio-kuprátot kívánt (15) ciklopente-

nonnal kezeljük, ahogy a (12) 1-alkinil-lito-kupráttal végzett konjugált addíciót már leírtuk. A szerves réz-vegyületekkel végzett konjugált addíciók jól ismertek az irodalomból, például C. J. Sih, et al, J. Amer. Chem. Soc., 97, 865 (1975).

Abban az esetben, ha R_1 ' = trimetilsziloxicsop-
port, akkor a (15) ciklopentenonnal végzett konju-
gált addíciót $(-78)-(-40)^\circ\text{C}$ -on végezzük. A reak-
ciót etsav éteres oldatának hozzáadásával fagyasz-
tjuk be. A védőcsoportokat a fent megjelölt módon
távolítjuk el és ily módon (16a) terméket kapunk,
ahol R_1 , R_2 jelentése a fenti és R_3 hidrogénatom
vagy hidroxilcsoport.

A bizonyítékok alapján joggal feltételezhetjük,
hogy a kuprát eljárásal bevezetett $-\text{CH}=\text{CH}$ cso-
port a 11-oxi-csoporthoz képest transz-helyzetben
van. Arra is következtethetünk, hogy a (16) termé-
kben a C_8 és C_{12} szénatomhoz kapcsolódó két oldal-
lánc egymáshoz képest transz helyzetben van. Ebben
a konfigurációs helyzetben azonban nem vagyunk
bizonyosak, mert a terméket közvetlenül a kuprát
eljárás során kapjuk. Ezek a termékek cisz- és
transz-konfigurációjú oldallánccal vagy cisz- és
transz-izomerekből álló elegyet is tartalmazhatnak.
A vegyületek elnevezésében ezt $8e$ -vel jelöljük. A
(16) termékben a transz konfiguráció biztosítása
céljából a termékeket olyan irodalomból ismert fel-
tételeknek tehetjük ki, hogy a cisz-8-izo-PGE₁ 90%
transz terméket tartalmazó eleggyel legyen egyen-
súlyban. Ezeket a feltételeket úgy kapjuk, ha szoba-
hőmérsékleten vizes metanolban 96 óráig kálium-
acetáttal kezeljük az elegyet.

A (12) típusú tri(rövidszénláncú)sziloxicsop-
port szubsztituált lítókuprárok és jód- és trialkilsz-
tanil prekúrozorai új és hasznos vegyületek, melyek
előállítására szintén kiterjed a jelen találmány. Az
(A) és (B) általános képlettel jellemezhetők – ahol

W jód vagy tri-n-butilsztannilcsoport,
 R_3 és R_5 jelentése a fenti,
 R_6 hidrogénatom vagy tri(rövidszénláncú)alkilszil-
csoport,
T tiofénoxid, szubsztituált tiofénoxid, alkin- vagy
vinilcsoport.

A 13-dihidro-származékokat az 1. reakcióvázlat
szerint úgy állítjuk elő, hogy a (15) képletű ciklo-
alkenonokat például (10) Grignard reagenssel katali-
zátor, például tributilfoszfin-réz-jodid komplex jelen-
létében kezeljük a szokásos módon. A trimetilszil-
vagy más védőcsoportok eltávolítása ezután a szoká-
sos módon történik.

A 2. reakcióvázlatnak megfelelően, ha R_1 helyén
hidroxilcsoportot tartalmazó 11-hidroxi-származéko-
kat vagy (17) 11-oxi-származékokat híg savval vagy
híg bázissal kezelünk, akkor lehetségessé válik az
elimináció és a megfelelő Δ^{10} A típusú prosztaglan-
dinok (18) keletkezése. Előnyösen úgy járunk el,
hogy a kiindulási anyagot tetrahydrofurán és víz
2:1 arányú elegyében, mint oldószerben 0,5 n só-
savval kezeljük 70 óra hosszat szobahőmérsékleten
vagy metanol és víz 1:5 arányú elegyében mint
oldószerben 0,2 M káliumkarbonáttal kezeljük szo-
bahőmérsékleten 16 óra hosszat. Savas körülmények

között a tetrahidropiránil vagy trialkilszilil-észter
hidrolizálódik.

A 2. reakcióvázlatban R_1 , Z és $C_{13}-C_{14}$ jelen-
tése a fenti és R_8 jelentése (k) vagy (l) képletű
csoport, ahol R_2 és R_5 jelentése a fenti.

A találmány szerint előállított 11-hidroxi-9-oxo-
származékokat átalakíthatjuk a megfelelő 9-hidroxi-
származékokká, ahogy a 3. reakcióvázlaton látható.
Ha ezt az átalakítási reakciót nátrium-bórhidriddel
hajtjuk végre, a termék 9 α - és 9 β -hidroxi-származé-
kok (19) és (20) elegye. A 3. reakcióvázlatban R_1 ,
 R_3 Z és $C_{13}-C_{14}$ jelentése a fenti és R_8 (k) vagy
(l) képletű csoport, ahol R_2 és R_5 jelentése a fenti.

Ha a 3. reakcióvázlatban feltüntetett reakciót liti-
um-perhidro-9b-borafenilil-hidriddel [H. C. Brown és
W. C. Dickason, J. A. C. S., 92, 709 (1970)] vagy
lítium-trisz-(t-butil)-bórhidriddel [H. C. Brown és S.
Krishnamurthy, ibid., 94, 7159 (1972)] végezzük,
akkor a termék túlnyomórésztben a 9 α -hidroxi-szár-
mazékokat tartalmazza – ahol a 9-hidroxi-csoport a
 C_8 -szénatomhoz és az adott esetben jelenlevő
11-oxi-csoporthoz kapcsolódó oldallánchoz képest
cisz-helyzetű. Az elfogadott konvenciónak megfele-
lően a 8-, 9-, 11- vagy 12-es helyzetben levő
 α -szubsztituens a papír síkja mögött van, míg ezek-
ben a helyzetekben a β -szubsztituens a papír síkja
előtt van. Ezt rendszerint --- kötéssel jelezzük
az α -szubsztituens és --- kötéssel a β -szubsztituens
esetében és ha mindkettőt jelezzük, akkor $\sim$
kötéssel szemléltetjük.

A 4. reakcióvázlat szerint – ahol R_9 hidrogén-
atom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és Z, R_8 és
 $C_{13}-C_{14}$ jelentése a fenti – a PGF α analógokat
oxidálószerrel, például Jones-féle reagenssel vagy
piridinium-klórkromáttal kezeljük és ezzel a 11 α -
hidroxilcsoportot szelektíven oxidálva a (22) PGD
szerkezetű vegyületeket kapjuk.

A találmány szerinti karbonsavakat különböző
alkilészterekké alakíthatjuk, ha a szokásos módon a
megfelelő diazoalkánnal kezeljük. A diazoalkánok
előállításának különböző módjai ismeretesek az iro-
dalomból. Így például a C. D. Gutsche, Organic
Reactions, VIII, 389 (1954). Bizonyos észtereket
közvetlenül is előállíthatunk, ha a megfelelő ciklo-
pentenon-észtereket használjuk. A különböző észte-
reket előállíthatjuk több más ismert módszerrel is
például savkloridon keresztül (előzőleg a szabad
alkoholcsoportokat megfelelő védőcsoportokkal, pél-
dául trialkilszilil-, tetrahidropiránil, stb. csoporttal
védjük) vagy vegyes anhidrideken keresztül oly
módon, hogy ezeket az intermediereket megfelelő
alkohollal kezeljük. A vegyes anhidrideket úgy
állíthatjuk elő, hogy a prosztaglandin savat oldó-
szerben, például dioxánban 0–15 $^\circ\text{C}$ közötti hő-
mérsékleten egy mólekvalens trialkilaminnal, elő-
nyösen trietilaminnal, tributilaminnal, stb. kezel-
jük, majd egy mólekvalens izobutylkarbonáttal, stb.
kezeljük. A kapott vegyes anhidridet ezután a meg-
felelő alkohollal kezeljük és így a kívánt származé-
kot kapjuk. (Irodalmi analóg: lásd Prostaglandins, 4,
738 (1973)).

Egy másik módszer szerint a prosztaglandin savat
egy mólekvalens trialkilaminnal kezeljük a meg-
felelő alkohol feleslegében vízmentes oldószerben,
például metilénklóriddal, majd egy mólekvalens

p-toluol-szulfonilkloridot adunk hozzá, (szükség esetén még egy második molekvivalenst is adhatunk hozzá), szobahőmérsékleten 15 perctől 1 óráig kevertetjük az elegyet, majd a szokásos módon feldolgozzuk. (Irodalmi analóg: lásd 3 821 279 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás). Egy harmadik eljárás szerint diciklohexilkarbodiimidet használunk a szokásos módon, analóg irodalom: lásd 2 365 205 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási irat, Chem. Abst. 81, 120098g (1974).

A találmány szerint az észterezett alkohol-származékokat előállíthatjuk úgy is, hogy az irodalomból ismert módon a megfelelő alkánsavanhidridből vagy savkloridból indulunk ki.

Ha a vegyületeket racém kiindulási anyagokból állítjuk elő, két racemátot kapunk. Megfelelő esetekben ezeket a racemátokat el lehet választani egymástól, ha a szokásos kromatográfiai módszereket alkalmazzuk kellő óvatossággal. Nehezebb esetekben azonban nagynyomású folyadékkromatográfia alkalmazása válhat szükségessé, beleértve a recirkuláló technológiát is. [Lásd G. Fallick, American Laboratory, 19–27, (1973. augusztus) és az ott idézett irodalmi helyek]. A nagy sebességű folyadékkromatográfiával kapcsolatos további információkat és a használandó műszereket illetően lásd Waters Associate Inc., Maple Street, Milford, Mass.

A (23) képletben Z jelentése a fenti.

A 4-hidroxiciklopentenon-racemátok (23) és (24) enantiomerjeikké rezolválhatók – ahol Z jelentése a fenti – oly módon, hogy a keton-csoportot optikailag aktív centrumot tartalmazó reagenssel reagáltatjuk. A kapott diasztereoizomer elegyet frakcionált kristályosítással vagy kromatográfiával vagy nagysebességű folyadékkromatográfiával választjuk el, beleértve szükség esetén a recirkuláló technológiát is. A ketonokat előnyösen a következő optikailag aktív reagensekkel reagáltatjuk: 1- α -aminoxil- α -metil-pentánsav-hidroklorid [(25)-t kapunk], (R)-2-aminoxil-3,3-dimetilvajsav-hidroklorid és 4- α -metilbenzil-szemikarbazid. A diasztereomer-származékok szétválasztása után a ketoncsoport visszaállítása után kapjuk az egyes (23) és (24) képletű 4-hidroxiciklopentenon-enantiomereket. Az irodalomból [R. Pappo, P. Collins és C. Jung, Tetrahedron Letters, 943 (1973)] ismeretes a 4-hidroxiciklopentenon-racemát (25) oximon keresztül történő rezolválása. A (23) képletű hidroxiciklopentenon – ahol Z jelentése $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3$ – rezolválását Bruhn et al írják le, Tetrahedron Letters, 235 (1976).

A (23) 4(R)-hidroxiciklopentenon-enantiomerek előállításának másik módjának kulcs lépése a (26) képletű trion szelektív mikrobiológiai vagy kémiai redukciója a (27) képletű 4(R)-hidroxiciklopentándionná. Számos mikroorganizmus alkalmas az aszimmetrikus redukcióra, az egyik leghasznosabb a *Dipodascus uncinatus*.

A (27) képletű hidroxiciklopentándion (28) képletű enoloterré vagy enolészterre alakítását (E = alkil – előnyösen izopropil, aroil, például benzilcsoport, arilszulfonil-, előnyösen 2-mezitilénszulfonilcsoport) úgy végezzük, hogy a kiindulási anyagot például izopropiljoddal és egy bázissal, például

kálium-karbonáttal visszafolyató hűtő alatt acetonban 15–20 óra hosszat vagy egy bázissal, például trietilammal és 0,95 ekvivalens benzoilklorid ekvivalenssel vagy 2-mezitilénszulfonilklorid kis feleslegével kezeljük nem-prototrop oldószerben (–10)–(–15) °C-on. A (28) képletű vegyületet nátrium-bisz(2-metoxietoxi)-alumíniumhidrid feleslegével oldószerben, például tetrahidrofuranban vagy toluolban alacsony hőmérsékleten, például (–60)–(–78) °C-on redukáljuk, majd enyhe körülmények között savas hidrolízisnek vetjük alá (feltételek: vizes híg sósav, pH = 2,5, vagy oxálsav, nátrium-oxalát kloroformban), szobahőmérsékleten 1–3 óráig és így a (29) képletű 4(R)-hidroxiciklopentenon-észtert kapjuk. A (29) képletű észter hidroxilcsoportját védőcsoporttal látjuk el, majd a fent leírt konjugált addíciós reakciónak vetjük alá. A 11- és 15-hidroxilcsoportok védőcsoportjainak eltávolítása után a kapott termék egy metilészter, melyet enzim vagy mikrobiológiai úton a megfelelő savvá hidrolizálhatunk, így például sütőolesztóval vagy Rhizopus oryzae-val hatunk rá.

Ezeknek a módszereknek a leírása az irodalomban megtalálható: C. J. Sih, et al, J. A. C. S. 95, 1976 (1973), J. B. Heather, et al., Tetrahedron Letters, 2213 (1973), R. Pappo és P. W. Collins, Tetrahedron Letters, 2627 (1972), R. Pappo, P. Collins és C. Jung, Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, 64 (1971), C. J. Sih, és társai, J. A. C. S., 97, 865 (1975). Az élesztő előállításának leírását lásd C. J. Sih, et al., J. A. C. S. 94, 3643 (1972).

A (26) képletű ciklopentántrionok előállítására szolgáló eljárások jól ismertek az irodalomból és általában abból állnak, hogy egy (30) képletű ω -1-oxo hosszú láncú észtert metil- vagy etiloxalattal és egy bázissal, például nátrium-metoxid metanol oldatával kezeljük és így a (31) képletű intermediert dezoxialkilezzük. Lásd: J. Kutsube és M. Matsui, Agr. Biol. Chem., 33, 1078 (1969), P. Collins, C. J. Jung és R. Pappo, Israel Journal of Chemistry, 6, 839 (1968), R. Pappo, P. Collins és C. Jung, Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, 64 (1971), C. J. Sih, et al., J. A. C. S., 95, 1976 (1973) (lásd 7. irodalom) és J. B. Heather, et al., Tetrahedron Letters, 2313 (1973).

A (30) képletű ketoésztereket különböző ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Az egyik módszer szerint a (32) képletű etilacetoacetát nátriumsóját alkilezzük ismert módon a megfelelő oldalláncú (33) képletű prekúzzorral (X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom), majd dekarbetoilezzük és az irodalomból ismert módon újra észterezzük.

A (36) képletű 4-hidroxiciklopentenon racemátot mikrobiológiai úton is rezolválhatjuk. Így például a (36) képletű racemát előnyösen a 4-O-acetil- és 4-O-propionil-származékok (37) képletű 4-O-alkanoil- vagy aroil-származékait megfelelő mikroorganizmussal, előnyösen *Saccharomyces* speciessel 1375–143 kezeljük és így előnyösen a 4(R)-enantiomert dez-O-acilezzük és a (23) képletű vegyületet kapjuk, melyet ezután a nem-reagált (38) képletű 4(S)-O-acil-enantiomertől kromatográfián elválasztunk. Elválasztás és a (38) képletű 4(S)-származék enyhe hidrolízise után a (24) képletű 4(S)-hidroxiciklopentenont kapjuk [lásd: N. J. Marschek és M. Miyano, Biochimica et Biophysica Acta, 316, 363 (1973)].

A (23) és (24) képletű 4-hidroxiciklopentenonokat közvetlenül is előállíthatjuk a (39) képletű megfelelő 4-szubsztituátlan ciklopentenon szelektív mikrobiális hidroxilezésével is. Így például *Aspergillus niger* ATCC 9142-vel a (39) képletű vegyület [Z jelentése = $(\text{CH}_2)_6$] szelektív 4(R)-hidroxilezését írták le az irodalomban például S. Kurozumi, T. Tora és S. Ishimoto, *Tetrahedron Letters*, 4959 (1973). Más organizmusokkal is elvégezhetjük ezt a hidroxilezést.

Egy másik rezolválási módszer szerint a racém hidroxiciklopentenon alkoholsortját reagáltatjuk oly módon, hogy (40) képletű észter-sav-származékokat kapjunk, ahol R_3 = hidrogénatom vagy alkilcsoport, n° 0 vagy 2 és Z jelentése a fenti.

Ezek a származékok előállíthatók megfelelő szabad ciklopentenonokból, ha a szokásos módon oxalilkloriddal, szukcinilkloriddal, borostyánkősav-aldehiddel, stb. kezeljük. A kapott savat vagy disavat (R_3 = hidrogénatom) optikailag aktív aminokkal, például 1(-)- α -metilbenzilaminnal, d-(+)- α -metilbenzilaminnal, brucinnal, dehidroabietilaminnal, sztrichninnel, kininnel, cinkoninnal, kinidinnel, efedrinrel, (+)- α -amino-1-butanollal, stb. kezeljük és a kapott diasztereomer elegyet frakcionált átkristályosításnak vetjük alá, majd az egyes diasztereomerekben a 4-oxi-észter csoportot elbontva az egyes (23) és (24) képletű 4(S)- és 4(R)-hidroxiciklopentenon enantiomereket vagy ezek észtereit kapjuk. A (40) képletű oxalátsavészter (n = 0) elbontását úgy hajtjuk végre, hogy piridin oldatban ólomtetraacetáttal kezeljük. Az oxalát-sav-észterek hasonló alkalmazását lásd például J. G. Molotkovsky és L. D. Bergelson, *Tetrahedron Letters*, 4791 (50. sz. 1971). A szukcinát-sav-észter alkalmazását lásd például B. Goffinet, 2 263 800 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási irat, *Chem. Abstracts*, 79, 78215_z (1973).

Az alábbiakban a találmány szerint előállított racém proszténsavak és észterek irodalomból ismert rezolválási módszereit írjuk le.

Az eljárást 9-oxo-11 α ,16(S)-dihidroxi-16-vinil-5-cisz-, 13-transz-prosztadiénsav és 9 α -hidroxi-származékán szemléltetjük, azonban általánosan használható a módszer a találmány szerint előállított vegyületeknél, különösen azoknál, amelyeknél az 11-helyzet nincs oxicsoporttal szubsztituálva.

A 9 α -hidroxi-racémát (az egyes enantiomer komponenseket a (41) és (42) képletek mutatják (C_{11} és C_{16} -hidroxilcsoportjait előnyösen tetrahidropiranil- vagy trialkilszilil-éterként védjük és a 16-vinil-16-hidroxi $\text{P6 F}_{1\alpha}$ vagy $\text{P6 F}_{2\alpha}$ analógot (például 41) optikailag aktív aminnal, például 1(-)- α -metilbenzilaminnal, D-(+)- α -metilbenzilaminnal, brucinnal, dehidroabietilaminnal, sztrichninnel, kininnel, cinkoninnal, cinkonidinnal, kinidinnel, efedrinrel, dezoxi-efedrinrel, amfetaminnal, (+)-2-amino-1-butanollal, (-)-2-amino-1-butanollal, stb. bisz-sóvá alakítjuk (például 43). A kapott diasztereomereket ezután frakcionált kristályosítással elválasztjuk és az egyes komponenseket megsavanyítással és szappanosítással az optikailag aktív 9 α -hidroxi-enantiomerekké alakítjuk (41) és (42), majd a C_{11} és C_{16} hidroxicsoporthok tetrahidropiranil vagy trialkilszilil védőcsoportokkal való ellátása után oxidáljuk és így

a megfelelő (45) és (46) képletű 9-oxo-enantiomereket kapjuk. (Irodalom: E. W. Yankee, C. H. Lin, és J. Fried, *Journ. Chem. Soc.*, 1972, 1120).

Egy másik módszer szerint a 9 α -hidroxi-racémát (proszténsav-észterként és a C_{11} és C_{16} alkoholsoporthok előnyösen tetrahidropiranil- vagy trialkilszilil-éterek formájában védve) optikailag aktív izocianáttal, például (+)-1-feniletil-izocianáttal, (-)-1-feniletilizocianáttal diasztereomer karbamáttokká alakítjuk, majd a védőcsoportokat eltávolítjuk. A (47) és (48) diasztereomereket például úgy választjuk el egymástól, hogy frakcionált kristályosítást vagy a szokásos kromatografálási módszert alkalmazzuk vagy szükség esetén nagysebességű folyadékkromatográfiát, szükség esetén recirkulációs technológiát is beleértve, használunk. Az egyes diasztereomer karbamátokat bázissal kezelve diasztereomer alkoholokat kapunk, például (41) és (42).

Más módszer szerint a 9 α -hidroxi-racémátok rezolválását (előnyösen proszténsav-észter formájában végezzük, a C_{11} és C_{16} hidroxicsoporthok előzőleg tetrahidropiranil- vagy trialkilszilil-étercsoporttal védjük) úgy végezzük, hogy a 9 α -hidroxicsoporthot optikailag aktív savval a savklorid útján észterezzük, majd a C_{11} és C_{16} alkoholsoporth védőcsoportjait eltávolítjuk. Optikailag aktív savként használhatunk például ω -kámforsavat, mentoxiecsavat, 3 α -acetoxi- Δ^5 -etiánsavat, (-)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilecetsavat, (+)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilecetsavat, stb. A kapott diasztereomer észtereket frakcionált kristályosítással, kromatográfiával vagy szükség esetén nagysebességű folyadékkromatográfiával választjuk meg. Az egyes diasztereomerek elszappanosításával (49) és (50) képletű 9 α -hidroxi-proszténsav enantiomereket kapunk.

Egy másik rezolválási módszer, amely ugyan kevésbé hasznos, mint a fent felsorolt 9 α -hidroxi-származékon alapuló eljárások, azonban különösen előnyös lehet a 11-szubsztituátlan származékoknál, abból áll, hogy valamely (51) vagy (52) képletű racém 9-oxoproszténsav ketocsoportját optikailag aktív centrumot tartalmazó reagenssel reagáltatjuk a ketonoknál szokásos módon. A kapott diasztereomer elegyet ezután a szokásos módon, frakcionált kristályosítással, kromatografálással vagy szükség esetén nagysebességű folyadék-kromatografálással választjuk szét. A kapott diasztereomer ketoszarmazékok például (51) és (52) képletű vegyületek a szokásos elbontási módszerekkel átalakíthatók az egyes (45) és (46) képletű 9-oxo-enantiomerekké, feltéve, hogy a módszerek elég enyhék és nem zavarják meg az érzékeny 11-hidroxi-9-keto-rendszert. (Ez utóbbi nem probléma 11-szubsztituátlan származékok esetében). A 9-oxo-enantiomer keto-redukciója – lásd fent – a megfelelő 9 α -hidroxi- vagy 9 β -hidroxi-enantiomert adja. A ketont előnyösen a következő optikailag aktív reagensekkel reagáltathatjuk: 1- α -aminoxi- α -metil-pentánsavhidroklorid, [E. Testa, et al. *Helv. Chimica Acta*, 47 (3), 766 (1973)], metilhidrazin és 4 α -metilbenzilszemikarbazid. Az oximok [például (51) és (52) képletű vegyületek] elbontására alkalmas módszer, ha az oximot 60 °C körüli hőmérsékleten 4 óra hosszat 1 : 2 arányú vizes ammónium-acetáttal pufferezett és titán-trikloridot tartalmazó tetrahidrofuranban kezeljük.

További ketonképző szerek az optikailag aktív 1,2-glikolok, például D(-)-2,3-butándiol vagy 1,2-ditiolok, például L(+)-2,3-butánditiol. A 9-oxo-származékokat ez utóbbi reagensekkel alakítjuk át 9,9-alkiléndioxa- vagy 9,9-dialkilénditia-származékokká. A diasztereomerek elválasztása kromatografálással történik, majd az egyes 9-oxo-diasztereomereket az irodalomból jól ismert ketál-bontási módszerekkel nyerjük ki. A ketálozást és a deketálozást is úgy kell végrehajtani, hogy az eljárás folyamán ne roncsooljuk szét a 11-oxo-9-keto-rendszert, ez a probléma természetesen nem merül fel a 11-szubstituírtalan származékoknál.

A találmány szerint előállított új vegyületek potenciális vérnyomáscsökkentők, fekélyellenes szerek, gyomor hiperszekréció és gyomor erózió kezelésére alkalmas szerek különböző nem-szteroid gyulladásgátlók, például indometacin, aspirin, fenilbutazon használatával kapcsolatos ulcerogén és más gyomor-zavarok elleni védőszerek, hörgőtágítók, gyulladásgátlószerek, magzatelhajtók, szülemegindítók, menstruáció megindító szerek, termékenységszabályzó szerek, nemi ciklus szabályzó szerek háziállatoknál, például szarvasmarháknál és központi idegrendszer szabályzó szerek. Bizonyos új vegyületek a többi új vegyület előállításához hasznos új intermedierek.

A találmány szerint előállított bizonyos új vegyületek gyűrűrendszerét a PGE, PGF α , PGF β , PGA és PGD típusú képletekkel jellemezhetjük.

Az új vegyületek a prosztaglandin típusnak megfelelően az alábbiakban részletezett farmakológiai hatást mutatják.

Az ismert PGE, PGF α , PGF β , PGA és PGD vegyületek mindegyike még alacsony dózisban is többszörös biológiai reakciót vált ki. A PGE₁ és PGE₂ például különösen hatásos vazodilatáció keltésében és simaizom stimulálásban és hatásosak mint antilipolitikus szerek is. Sok esetben az ismert prosztaglandinok biológiai hatása kellemetlenül rövid. Éles ellentétben az ismert prosztaglandinokkal, a találmány szerint előállított új prosztaglandinok sokkal specifikusabb biológiai reakciókat váltanak ki és/vagy lényegesen tovább tart a hatásuk. Így tehát az új prosztaglandinok meglepően és váratlanul hasznosabbak a fent felsorolt biológiai területek legáltalább egyikénél, mert biológiai hatásspektrumuk más és szűkebb vagy specifikusabb, mint az ismert prosztaglandinoké és kisebb vagy kevesebb mellékhatást okoznak vagy mert hatásuk hosszabban tartó és gyakran kisebb és ritkább dózisokkal lehet a kívánt hatást elérni.

A 11-dezoxi-PGE, PGF α és PGF β vegyületek ezen kívül is szelektívek, mert viszonylag igen gyenge izomstimulánsok. A 11-dezoxi-PGE vegyületek további előnye, hogy sokkal stabilabbak és hosszabb „tárolási idejük” van, mint a megfelelő fent leírt 11-hidroxi-származékoknak.

Az ismert prosztaglandinokkal összevetve az új vegyületek további előnye, hogy az új vegyületeket hatásosan adagolhatjuk orálisan, nyelv alatt, intravaginálisan, szájon át vagy rektálisan a szokásos intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután injekciós és infúziós módszereken kívül, melyeket az ismert prosztaglandinoknál alkalmazni lehet. Ez a lehetőség

azért fontos, mert lehetővé válik, hogy a vegyületek szintje a testben egyenletes legyen ritkább és kisebb és rövidebb ideig tartó dózisok adagolása mellett és a beteg önmagának is adagolhatja a gyógyszert.

A PGE₁, PGE₂, PGE₃ és dihidro-PGE₁ és a megfelelő PGF α , PGF β és PGA vegyületek, észterek és gyógyászatiilag elfogadható sói különösen hatásosak sokféle bioválasz előidézésében. Ennél az oknál fogva ezek a vegyületek farmakológiai célokra alkalmasak. Ilyen például, lásd. Bergström, et al, Pharmacol., Rev., 20, 1 (1968), és az ott idézett irodalmi hivatkozások. PGE, PGF β és PGA vegyületek esetében néhány ilyen biológiai reakció például a szisztémás artériás vérnyomás csökkentése, ezt a hatást nátrium-fenobarbitállal érzéstelenített patkányokon mértük, a belső aortás és jobb szív kanülös patkányokat pentoliniummal kezeltük, vérnyomásfokozó hatás, amelyet hasonlóan mértünk PGF α vegyületekkel, simaizom stimuláló hatás, ezt tengerimalac ileum csíkon, nyúl duodenumán vagy egér végbélen mutattuk ki, más simaizom stimulánsok potenciálása, antilipolitikus hatás, ezt a hatást a szabad zsírsavak adrenallinnal kiváltott mobilizálása antagónizmusával vagy izolált patkány zsírpárnákból a glicerint spontán felszabadulásának meggátlásával mértük, PGE esetében és PGA vegyületeknél a gyomornedv elválasztás gátlása, ezt a hatást kutyán mutattuk ki étel vagy hisztamin infúzióval kiváltott szekrécióval, központi idegrendszerre gyakorolt hatás. PGE esetében vérlemezek tapadásának csökkenése, ezt a hatást az üveghez való tapadást mérő teszttel mutattuk ki, trombocita aggregáció gátlása, és vérrögök keletkezésének meggátlása, melyeket különböző fizikai ingerek, például artériális sérülés és különböző biokémiai ingerek, például ADP, ATP, szerotonin, trombin, kollagén váltanak ki és PGE vegyületek esetében az epidermális burjánzás és keratinizálás, ezt a hatást embrionális csirke tenyészetben és patkány bőrszegmentumokon mutattuk ki. A fent felsorolt bioválaszok következtében az új prosztaglandinokat érdemes vizsgálni és felhasználni madarak és emlősök, tehát emberek és háziállatok és állatkerti egyedek, valamint laboratóriumi állatok, például egér, patkány, nyúl és majom betegségeinek és nem-kivánt fiziológiai állapotának széles skálájának megelőzésére, enyhítésére és legyőzésére.

Igy például különösen a PGE vegyületek hasznosak emlősök, beleértve az embert is, számára mint orrvérzést gátló szerként, erre a célra a vegyületeket 10 μ g–10 mg gyógyászatiilag alkalmas folyékony oldószer ml-e dózisban aeroszol spray formájában helyi adagolással alkalmazzuk.

A PGE és PGA vegyületek hasznosak emlősöknél, beleértve az embert is, valamint bizonyos haszonállatokat, például kutyát és sertést, megvédi a túlzott gyomornedv elválasztás ellen, ezáltal csökkenthetjük vagy elkerülhetjük a gyomor eróziót vagy gasztrointesztinális fekély képződését és a gasztrointesztinális traktusban már jelenlévő fekély gyógyítását is meggyorsíthatjuk. Erre a célra a vegyületeket intravénásan, szubkután vagy intramuszkulárisan injekciózzuk vagy infúzióban alkalmazzuk 0,1 g–500 μ g/tskg/min infúziós dózis határok között vagy 0,1 mg–20 mg/tskg/nap össz-napi dózisban injekció vagy infúzió útján. A pontos dózis a beteg

vagy az állat korától, súlyától és állapotától, valamint az adagolás útjától és gyakoriságától függ. A vegyületeket együtt is használhatjuk különféle nem-szteroid típusú gyulladásgátló szerekkel, például aszpirinnel, fenilbutazonnal, indomethacinnal, stb. és így módon utóbbi szerek ulcerogén hatását minimálisra csökkenthetjük.

A PGE₁ és PGD₂ vegyületeket akkor is eredményesen használhatjuk, ha gátolni akarjuk a trombocita aggregációt, a trombociták adhézió jellegének csökkentését kívánjuk vagy el akarjuk távolítani vagy meg akarjuk akadályozni a vérrögök képződését emlősökben, például emberben, nyulakban és patkányokban. A vegyületek hasznosak a miokardiális infarktusok kezelésére és megelőzésére vagy operáció utáni trombózisok kezelésére és megelőzésére. Erre a célra a vegyületeket szisztémásan, például intravénásan, szubkután, intramuszkulárisan vagy hosszantartó steril átültetések formájában adagolhatjuk. Ha gyors reakciót akarunk elérni, különösen sürgősségekben, előnyös az intravénás adagolási mód. Naponta 0,005 mg – 20 mg/tskg dózist alkalmazunk, a pontos dózis az életkortól, testsúlytól, a beteg vagy állat állapotától és az adagolás módjától és gyakoriságától függ.

A 11 α -hidroxipGE vegyületek különösen hatásosak a simaizom stimulálásában más ismert simaizom stimulálószer, például oxitocin-típusú szerek, például oxitocin, valamint különböző ergotalkaloidok, származékai és analógjaik potenciálásában. A PGE₂ például az ismert simaizom stimulátorok szokásos adagjánál kisebb adagjával kombinálva vagy helyettük alkalmazható például a paralitikus bélelzáródás tüneteinek csökkentésére vagy abortusz vagy szülés után fellépő vérzés megakadályozására vagy megszüntetésére, a placenta eltávolításának elősegítésére és a gyermekágy alatt. Az utóbbi célra a PGE vegyületet intravénás infúzióval adagoljuk azonnal az abortusz vagy a szülés után 0,1 μ g – 50 μ g/tskg dózisban percnként, amíg a kívánt hatást el nem érjük. A további adagokat intravénásan, szubkután vagy intramuszkuláris injekcióval vagy infúzióval adjuk be a gyermekágy alatt 0,01 mg – 2 mg/tskg napi dózisban, a pontos dózis azonban kortól, súlytól és a beteg állapotától vagy az állat állapotától függ.

A PGE, PGF β és PGA vegyületek hasznos vérnyomáscsökkentő szerek, emlősöknél beleértve az embert is. Erre a célra a vegyületeket intravénás infúzióval percnként 0,01 μ g – 50 μ g/tskg vagy naponta 25 μ g – 2500 μ g/tskg dózisban adagoljuk.

Emberek, illetve terhes nőstény állatok szülés megindításánál, beleértve tehenet, bányát, sertést is, a szülés idejében vagy annak közeli terminusában vagy olyan terhes állatoknál, amelyekben a méhen belül elhalt a magzat, 20 héttel a terminus előtt oxitocin helyett alkalmazhatunk PGE-t, PGF α -t és PGF β -t. Ebből a célból a vegyületet intravénásan infúzióval adjuk be 0,01 μ g – 50 μ g/tskg dózisban, a szülés második fázisának befejezéséig vagy ahhoz közeli ideig, azaz a magzat eltávolításáig. A vegyületek különösen akkor hasznosak, ha a nőstény egy vagy több héttel túlhordja a magzatot és a természetes szülés nem indult meg vagy 12–60 órával azután, hogy a méhlepény elszakadt és a természetes szülés még mindig nem indult meg. A PGE, PGF α és

PGF β vegyületeket alkalmazhatjuk az ovuláló nőstény emlősök szaporodási ciklusának szabályozására. A PGF₂ α -t például szisztémásan adagoljuk 0,01 mg – 20 mg/tskg adagban előnyösen az ovuláció időpontjától kezdve és a menstruáció idejéig vagy éppen az azt megelőző ideig. Ezen kívül az embrió vagy a magzat eltávolítását végezhetjük úgy is, hogy a vegyületet a normális emlős terhességi periódus első vagy második harmadában hasonló módon adagoljuk. Így tehát a vegyületek magzattelhajtó szerként is hasznosíthatók. Egy elmaradt menstruációs periódus elején az első két hétben használhatjuk a vegyületeket a menstruáció megindítására is és ennek megfelelően hasznosak mint kontraceptív (fogamzásgátló) szerek is.

A PGA vegyületek, származékaik és sóik, növelik a vér áramlását az emlősök veséjében, ezáltal növelik a vizelet térfogatát és elektrolit-tartalmát. Ezért a PGA vegyületek vese rendellenességek, különösen súlyosan gátolt vese vérkeringés, például máj-vese szindróma és korai veseátültetésekor fellépő kivetés esetén hasznosak. Túlzott vagy rendellenes ADH antidiuretikus hormon vazopresszin szekréció esetében a vegyületek vizelethajtó hatása még nagyobb. Aneretikus állapotban a vegyületek vazopresszin hatása különösen hasznos. A vegyületek ezért igen hasznosak a sérült bőr, például égési seb, horzsolás gyógyítására és operáció után. A vegyületek alkalmazhatók bőr autotranszplantátumok tapadásának és növekedésének meggyorsítására, különösen kis (Davis) átültetéseknél, amelyek célja kis bőr nélküli felületek fedése utólagos külső növekedéssel, és a homotranszplantátumok kivetésének késleltetése.

A fenti célra a vegyületeket előnyösen topikálisan adagoljuk, azon a helyen, ahol a sejt növekedése és a keratin képződése kívánatos vagy annak közelében, előnyösen aeroszol folyadék vagy mikronizált por, spray, izotóniás vizes oldat vagy emulzió (nedves kötőzésznel), krém vagy kenőcs formájában a szokásos gyógyászatiilag alkalmas hígítószerekkel kombinálva. Néhány esetben, amikor lényeges folyadék veszteség van, például égési sebek vagy más okból keletkező bőrvesztés esetén, szisztémás adagolás az előnyös, például intravénás injekció vagy infúzió útján önállóan vagy a szokásos vérinfúzióval, plazmával vagy plazmapótló infúzióval kombinálva. Más adagolási mód lehet még a szubkután vagy intramuszkuláris, orális, nyelv alatti, szájon keresztül, rektális vagy vaginális adagolási mód. A pontos dózis az adagolás módjától, a kortól, súlytól és a beteg állapotától függ. Helyi alkalmazás esetén második/vagy harmadfokú égési sebeknél 5–25 cm² bőrfelületre előnyösen 2–2000 μ g/ml PGE vegyületet adagolunk izotóniás vizes oldat formájában. Topikális alkalmazásra különösen hasznosak a prosztata-glandinok, ha antibiotikumokkal, például gentamicinnel, neomicinnel, polimixin B-vel, bacitracinnal, spectinomycinnel és oxitetraciklinnel, más antibakteriális szerrel, például mafenid-hidrokloriddal, szulfadiazinnal, furazolium-kloriddal és nitrofurazonnal, és más kortikoid szteroiddal, például hidrokortizonnal, prednizolonnal, metil-prednizolonnal és fluorprednizolonnal kombináljuk őket és az antibiotikumokat olyan koncentrációban alkalmazzuk, mintha önállóan alkalmaznánk őket. A találmány

szerint előállított új vegyületek tehát a fent leírt biológiai reakciókat váltják ki és felhasználásuk is a fent megjelölt célokra történik.

Az új PGE, PGF β és PGA vegyületek hasznos hörgőtágítók asztma és krónikus bronchitis kezelésére. Ilyen célra az adagolás módja lehet inhalálás útján, aeroszol spray formájában 10 μ g – 10 mg/ml dózisban gyógyászati lag elfogadható folyadék közegében. A természetes prosztaglandinokhoz képest a PGE vegyületek különös előnye a tartós hatás előidézése.

A találmány részleteit a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

4-Trimetilszililoxi-1-oktén előállítása

166 g 4-hidroxi-1-oktén (Prostaglandin, 10, 289 (1975) és 240 g imidazol 1 liter dimetilformamiddal készített hideg oldatához 202 g klórrimetilszilánt csepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékleten hagyjuk állni 2–3 napig. Az elegyet víz és hexán elegyében kirázzuk. A hexános réteget nátriumklorid telített oldatával mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és besűrítjük. A maradékot desztilláljuk és szintelen folyadékot kapunk. Forráspont: 38 °C (0,2 Hgmm).

2. példa

1-Jód-4-trimetilszililoxi-1-transz-oktén előállítása

0,20 mól bisz(3-metil-2-butil)-borán 300 ml tetrahydrofuránnal frissen készített kevert oldatához 0–5 °C-on 19,8 g 4-trimetilszililoxi-1-oktén 30 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtetjük 0–5 °C-on. A kapott elegyet több óráig kevertetjük szobahőmérsékleten, jeges fürdővel hűtjük és 53 g trimetilamin-oxiddal kezeljük. Az elegyet 25–40 °C-on több óráig kevertetjük, majd 2 liter 15%-os nátrium-hidroxidhoz öntjük. A kapott elegyet rögtön 140 g jód 300 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatával kezeljük. Fél óra múlva a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist éterrel extraháljuk. Az összeöntött szerves rétegeket vízzel, nátriumtiosulfát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és koncentrálnak Olajszerű terméket kapunk, pmr spektrum (CDCl₃) 6,2 (d, ICH=) és 6,7 (kvintuplett, =CH–).

3. példa

4-Hidroxi-1-jód-1-transz-oktén előállítása

23 g 1-jód-4-trimetilszililoxi-1-transz-oktént feloldunk 200 ml jégcet, 100 ml tetrahydrofurán és 50 ml víz elegyében. Miután az oldódás végbemegy, toluolt adunk hozzá és az elegyet bepároljuk. A kapott olajat szilikagélén fokozatosan benzollal dúsított hexánban, majd acetonban kromatografáljuk és így 16 g olajat kapunk, pmr spektrum (CDCl₃): 3,69 (m, CHOH) és 2,3 (s, OH).

4. példa

4-Oxo-1-jód-1-transz-oktén előállítása

6,15 g piridinium-klórkromát (Tetrahedron Letters, 1975, 2647) (20 ml metilénkloriddal képezett kevert szuszpenzióhoz 450 mg nátrium-acetátot adunk. 5 perc múlva 3,64 g 4-hidroxi-1-jód-1-transz-oktén 15 ml metilénkloriddal készített oldatát adjuk hozzá egyszerre. A sötét elegyet szobahőmérsékleten 75 percig kevertetjük, 50 ml éterrel hígítjuk és dekantáljuk. A kapott szuszpenziót ismételtelen éterrel mossuk, majd dekantáljuk. Az összeöntött oldatokat Florisilen keresztül perkoráljuk. Az oldatot koncentrálnak és így narancssárga folyadékot kapunk; pmr spektrum (CDCl₃): 3,20 (d, j = 7 cps, =CHCH₂CO).

5. példa

4-Hidroxi-4-vinil-1-jód-1-transz-oktén előállítása

7,8 ml vinilmagnéziumklorid 2,3 M tetrahydrofuránnal készített kevert oldatához –25 °C-on 3,55 g 4-oxo-1-jód-1-transz-oktén 20 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk 15 percen keresztül. Az adagolás után az oldatot (–20)–(–15) °C-on 30 percig kevertetjük. A reakciót hexán és jég elegyével befagyasztjuk. A vizes réteget elválasztjuk és hexán hozzáadásával extraháljuk. Az összeöntött hexános oldatokat egymás után vízzel és só oldattal mossuk. Az oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk és koncentrálnak. A maradékot száraz oszlop-kromatográfiának vetjük alá szilikagélén, előhívó oldatként benzolt használunk és a kapott folyadék pmr spektruma (CDCl₃): 5,2 (m, terminális CH₂), 5,83 (q, CH=CH₂), 6,13 (d, ICH=), és 6,52 (m, ICM=CH).

6. példa

4-Trimetilszililoxi-4-vinil-1-jód-1-transz-oktén előállítása

456 mg 4-hidroxi-4-vinil-1-jód-1-transz-oktén és 320 mg imidazol 1,0 ml dimetilformamiddal készített kevert oldatához 0,23 ml klórrimetilszilánt adunk 3 perc alatt. Az elegyet szobahőmérsékleten 22 óráig kevertetjük, majd hideg hexán és víz elegye között szétválasztjuk. A hexános réteget ismételtelen vízzel és telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és betöményítve olajat kapunk, pmr spektrum (CDCl₃): 0,13 (s, trimetilszililoxicsoport) és 2,32 (d, =CHCH₂).

7. példa

9-Oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-proszténsav előállítása

555 mg 4-trimetilszililoxi-4-vinil-1-jód-1-transz-oktén 2 ml éterrel készített kevert oldatához t-butil-

-lítium 1,6 M pentánnal készített oldatát adjuk -78°C -on 10 percen keresztül. Az oldatot 1,5 óráig -78°C -on kevertetjük, majd 20 percig kevertetjük -50°C -on és így 1-lítio-transz-alként kapunk.

Egy külön lombikban 0,21 g 1-réz(I)-1-pentin, 0,70 ml hexametil-foszfotriamid és 2 ml éter elegyét addig kevertetjük, amíg tiszta oldatot kapunk. Ezt az oldatot 10 perc alatt az 1-lítio-transz-alkén kevert oldatához adjuk -78°C -on. Az oldatot még két óráig kevertetjük -78°C -on és akkor 580 mg 4-(trimetilsziloxi)-2-(6-karbotrimetilsziloxihexil)-ciklopent-2-en-1-on 3 ml éterrel készített oldatával kezeljük 10 percig. 10 percig -78°C -on tartjuk az oldatot, majd $(-40)^{\circ}\text{C}$ – $(-50)^{\circ}\text{C}$ -on 1 óra hosszat kevertetjük és $(-35)^{\circ}\text{C}$ – $(-30)^{\circ}\text{C}$ -on 1 óra hosszat. Az oldatot lehűtjük -50°C -ra, 100 ml telített ammóniumklorid oldatba öntjük és éterrel hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk és egymás után vízzel, híg sósavval mossuk, majd diatoma földön át szűrjük. A szűrletet egymásután vízzel és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert bepárlással eltávolítjuk és így nyers bisz-trimetilszililétert kapunk olaj formájában.

Ezt az olajat 10 ml jégecet, 5 ml tetrahydrofurán és 2,5 ml víz elegyből készített oldattal kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük és 50 ml toluollal hígítjuk. 33°C -on vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélén 1%-os ecetsav-etilacetát oldattal kromatografáljuk és így olaj-formájú terméket kapunk, pmr spektrum (CDCl_3): 4,08 (q, 11 β -H), 5,1 (m, terminális CH_2) 5,57 (m, transz- $\text{CH}=\text{CH}$) és 5,89 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

8. példa

n-Butil-ciklopropilketon előállítása

31,0 g ciklopropánkarbonsav 330 ml éterrel készített intenzíven kevert oldatához 748 mmól n-butillítium 750 ml 2:1 arányú éter és hexán eleggyel készített oldatát adjuk 1 óra alatt 5 – 10°C -on. A kapott szuszpenziót 300 ml éterrel hígítjuk és szobahőmérsékleten kevertetjük 2 óráig és visszafolyatós hűtő alatt 2 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük és több részletben 1:1 arányú jég – 4 n sósav elegybe öntjük. Az éteres rétegeket összeöntjük és sóoldattal, nátrium-karbonát oldattal és ismét sóoldattal mossuk. Az extraktumot magnézium-szulfáttal szárítjuk és koncentrálnak. A maradékot desztilláljuk és folyadékot kapunk; forráspont: 102 – 104°C , (80 Hgmm), pmr spektrum (CDCl_3): δ 2,55 (triplett, $-\text{CH}_2\text{CO}-$).

9. példa

4-Ciklopropil-4-hidroxi-1-oktin előállítása

6,2 g magnéziumot és 50 mg higanykloridot 60 ml éterben szuszpendálunk és az így kapott kevert és visszafolyatós hűtő alatt melegített amalgám-suszpenzióhoz 30,4 g 8. példa szerint előállított n-butil-ciklopropilketon és 29,8 g propargilbromid elegyének 65 ml éterrel készített oldatát adjuk 60

percig. A visszafolyatás hőmérsékletén még 30 percig folytatjuk a reakciót, majd az elegyet 0°C -ra hűtjük és 35 ml telített ammónium-kloriddal kezeljük. Az elegyet éterrel hígítjuk és Celiten keresztül szűrjük. A szűrletet sóoldattal mossuk, kálium-karbonáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot desztilláljuk és így folyadékot kapunk, melynek forráspontja 93 – 94°C (12 Hgmm), pmr spektrum (CDCl_3): δ 0,43 (ciklopropil hidrogének), 2,07 (triplett, $\text{HC}\equiv\text{C}$) és 2,44 (duplett, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$).

10. példa

4-Ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-oktin előállítása

27,8 g 9. példa szerint előállított 4-ciklopropil-4-hidroxi-1-oktin és 33,3 g imidazol 130 ml dimetil-formamiddal képezett kevert oldatához 5°C -on 24 ml klórrimetilszilánt adunk 5 perc alatt. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 17 óra hosszat, majd 600 ml hexán és 250 ml jeges víz között kirázzuk. A hexános fázist elválasztjuk és egymásután vízzel, majd sóoldattal mossuk. Az oldatot magnéziumszulfáttal szárítjuk és bepárlás után folyadékot kapunk; pmr spektrum (CDCl_3): δ 0,12 (szingulett, trimetilsziloxicsoport), 2,02 (triplett, $\text{HC}\equiv\text{C}$) és 2,45 (duplett, $\text{C}\equiv\text{CH}_2$).

11. példa

4-Ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-(tri-n-butil-sztannil)-1-transz-oktén előállítása

23,8 g 10. példa szerint előállított 4-ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-oktin, 28 ml tri-n-butilónhidrid és 50 mg azobisz-izobutironitril kevert elegyét nitrogén alatt melegítjük 85°C -ra. Miután az exoterm reakció lejártszódik, az elegyet 130°C -on melegítjük 1 óra hosszat. A nyers terméket bepárlással desztilláljuk és így folyékony terméket kapunk, pmr spektrum (CDCl_3): δ 0,10 (trimetilsziloxicsoport), 2,33 (duplett, $=\text{CHCH}_2$) és 6,02 (vinil hidrogének).

12–13. példa

A 8. példában leírt módon a megfelelő alkil-lítium ciklopropánkarbonsavval történő reakciója után a következő ciklopropilalkilketonokat állítjuk elő:

1. táblázat

Példa	Alkillítium	Ciklopropilalkilketon termék
12.	n-propillítium	ciklopropil-n-propil-ke-ton
13.	n-amil-lítium	n-amil-ciklopropil-ke-ton
14.	n-hexil-lítium	ciklopropil-n-hexil-ke-ton

15–18. példa

Vinil-lítium és a megfelelő karbonsavak reakciójából a 2. táblázatban feltüntetett vinil-ke-tonokat kapjuk az irodalomból jól ismert módszerrel: (J. C. Floyd, Tetrahedron Letters, 2877 (1974)).

2. táblázat

Példa	Karbonsav	Alkil-vinil-ke-ton termék	10
15.	n-butilsav	n-propil-vinil-ke-ton	
16.	n-valeriánsav	n-butil-vinil-ke-ton	
17.	n-hexánsav	n-amil-vinil-ke-ton	
18.	n-heptánsav	n-hexil-vinil-ke-ton	

18a–20. példa

A 9. példában leírt módon propargilmagnézium-bromid és a 3. táblázatban felsorolt ke-tonok reakciójával a következő 4-szubsztituált-1-alkin-4-olokat állítjuk elő:

3. táblázat

Példa	A kiindulási ke-ton példaszáma	4-szubsztituált-1-alkin-4-ol termék	20
18a.	12.	4-ciklopropil-4-hidroxi-1-heptin	
18b.	13.	4-ciklopropil-4-hidroxi-1-nonin	
18c.	14.	4-ciklopropil-4-hidroxi-1-decín	
18d.	15.	4-hidroxi-4-vinil-1-heptin	
19.	17.	4-hidroxi-4-vinil-1-nonin	
20.	18.	4-hidroxi-4-vinil-1-decín	

21–25. példa

A 10. példában leírt módon a 4. táblázatban feltüntetett 4-szubsztituált-alkin-4-olokat alakítjuk a megfelelő trimetilszililéterekké:

4. táblázat

Példa	Az 1-alkin-4-ol példaszáma	4-trimetilsziloxi-1-alkin termék	50
21.	18a.	4-ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-heptin	
22.	18b.	4-ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-nonin	
23.	18c.	4-ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-decín	
24.	18d.	4-trimetilsziloxi-4-vinil-1-heptin	
25.	19.	4-trimetilsziloxi-4-vinil-1-nonin	
26.	20.	4-trimetilsziloxi-4-vinil-1-decín	

10

27–32. példa

A 11. példában leírt módon az 5. táblázatban felsorolt 1-alkin prekúzorok és tri-n-butil-ónhidrid reakciójával a következő 1-(tri-n-butilsztannil)-4-szubsztituált-4-trimetilsziloxi-1-transz-alkéneket kapjuk.

5. táblázat

Példa	Az 1-alkinek példaszáma	1-(tri-n-butilsztannil)-1-transz-alkén termék	15
27.	21.	1-(tri-n-butilsztannil)-4-ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-transz-heptén	
28.	22.	1-(tri-n-butilsztannil)-4-ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-transz-nonén	
29.	23.	1-(tri-n-butilsztannil)-4-ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-transz-decén	
30.	24.	1-(tri-n-butilsztannil)-4-vinil-4-trimetilsziloxi-1-transz-heptin	
31.	25.	1-(tri-n-butilsztannil)-4-vinil-4-trimetilsziloxi-1-transz-nonén	
32.	26.	1-(tri-n-butilsztannil)-4-vinil-4-trimetilsziloxi-1-transz-decén	

33. példa

9-Oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav előállítás

11,54 g 11. példa szerint előállított 4-ciklopropil-4-trimetilsziloxi-1-(tri-n-butilsztannil)-1-transz-oktén 10 ml tetrahydrofuránnal készített kevert oldathoz -78°C -on 9,1 ml 2,4 M n-butil-lítium hexáns oldatát adjuk 10 perc alatt. A kapott oldatot 10°C -on és 1 óra hosszat -40°C -on, majd $(-40)^{-(-30)^{\circ}\text{C}}$ -on 40 percig kevertetjük. A kevert oldathoz -78°C -on 2,84 g réz-peptinből, 10,8 ml tri-n-butilfoszfinból és 25 ml éterből előállított oldatot adunk. A kapott oldatot -78°C -on 2 óra hossz-szat kevertetjük és 10 percig 6,03 g 2-(6-trimetilsziloxikarbonil-2'-cisz-hexenil-4-trimetilsziloxi-ciklopent-2-en-1-on (6. táblázat, ref. A.) 20 ml éterrel készített oldatával kezeljük. 10 perc múlva az olda-tot $(-50)^{-(-40)^{\circ}\text{C}}$ -on 1 óráig és 50 percig $(-40)^{-(-30)^{\circ}\text{C}}$ -on kevertetjük. Az oldatot ismét lehűtjük -50°C -ra és 600 ml telített ammónium-klorid és 300 ml éter kevert elegyéhez öntjük. A szerves réteget elválasztjuk és híg sósavval, majd vízzel és sóoldattal mossuk.

Az oldószer bepárlása után kapott maradékot 120 ml jégecettel, 60 ml tetrahydrofuránnal, 30 ml vízzel kezeljük és az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percig, 150 ml toluollal hígítjuk, majd betöményítjük. A maradékot száraz oszlopkro-

matográfiásan szilikagélen 1%-os ecetsav-etilacetát eleggyel tisztítjuk és olaj-formájú terméket kapunk; pmr spektrum (aceton – d₆): δ 0,26 (multiplett, ciklopropilhidrogének) és 4,12 (kvartett, CHOH). Termelés: 2,3 g (36%)

34–37a. példa

A 6. táblázat szerinti 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-10-prosztadién- vagy proszténsav termékeket a 33. példában leírt módon kapjuk. Ennek megfelelően a

6. táblázatban felsorolt kiindulási 1-(tri-n-butilsztannil)-4-trimetilsziloxi- 1-transz-alkéneket n-butil-lítiummal kezeljük és így a megfelelő 1-transz-alkenil-lítium származékokat kapjuk, melyeket réz-pentin-tri-n-butilfoszfin komplex-szel kezelünk és így a megfelelő 1-transz-alkenil-kuprátokat kapjuk, a kapott terméket a táblázatban felsorolt 4-oxiciklopent-2-én-1-onokkal kezeljük. A kapott 9-oxo-11 α ,16-bisz(trimetilsziloxi)- -prosztadién- vagy proszténsav trimetilszilil-észtert a felsorolt termékekké hidrolizáljuk ecetsav-tetrahidrofurán és víz elegyével való kezelés hatására.

6. táblázat

Példa	Kiindulási 4-oxi-ciklopent-2-én-1-on példaszáma	Kiindulási 1-(tri-n-butilsztannil)-4-trimetilsziloxi-transz-1-alkén példaszáma	9-Oxo-11 α ,16-dihidroxi-prosztadién- vagy proszténsav
34.	126.	30.	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-13-transz-proszténsav IR adat: 5,74 μ (ketonkarbonil) és 5,88 μ (savkarbonil)
35.	126.	31.	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-13-transz-proszténsav IR adat: 5,8 μ (karbonil sav 11 μ (vinil)
35a.			9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav IR adat (tisztán): 5,75 μ (keton-karbonil) és 5,88 μ (és karbonil)
36.	A	6.	9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav a metilészter PMR adata: (CDCl ₃): δ 3,66 (s, metil-észter) és 4,13 (m, CHOH)
37.	127.	6.	1-9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-proszténsav-metilészter PMR adat: (CDU ₃): δ 3,66 (s, metilészter) és 4,13 (m, CHOH)
37a.			9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav-metilészter IR (tisztán) 5,78, 7,04, 7,40, 10, 1, 14,7 μ NMR (CDCl ₃) 0,9 (széles triplett, C–20 Me, 2,755 (dd-H-10), 3,6 (5, OCH ₃) 4,0 (dd, 4–11) 5–6 (m olefin H) Tömegspektrum: 374 (M–H ₂ O), 356 (m–2H ₂ O), 343 (m–H ₂ O–OCH ₃), 317 (m-n-butyl-H ₂ O)

38. példa

9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav előállítás

785 mg 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav (33. példa) 12 ml tetrahidrofuránnal készített kevert oldatához –70 °C-

60 -on 12 ml lítium-perhidro-9b-borafenalilhidrid tetrahidrofuránnal készített 0,5 M oldatát adjuk. Az oldatot –78 °C-on kevertetjük 30 percig, 15 percig felmelegítjük 0 °C-ra és 0,6 ml vízzel kezeljük. Az elegyet éter és kálium-karbonát oldattal szétválasztjuk. A vizes réteget sósavval megsavanyítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk

és koncentráljuk. A kapott maradékot száraz oszlop-kromatográfiának vetjük alá szilikagélén és 1%-os ecetsav és etilacetát oldatát használunk, ily módon viszkózus olajat kapunk, pmr spektrum (acetón d_6): δ 3,90 (multiplett, 11 β -H) és 4,10 (multiplett, 9 β -H).

39. példa

9-Oxo-16-hidroxi-16-vinil-5-cisz-10,13-transz-prosztadiénsav előállítása

0,28 g 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav (36. példa) 25 ml piridinnel a készített kevert oldatához 2,7 ml ecetsavanhidridet adunk. 5 óra hosszat hagyjuk állni szobahőmérsékleten, majd az oldatot etilacetát és 1 M nátrium-hidrogénszulfát elegyével kevertetjük 0 °C-on. Az etilacetátos réteget sóoldattal mossuk és toluol jelenlétében koncentráljuk.

A nyers 9-oxo-11 α -acetoxi-16-hidroxi-16-vinil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsavból álló maradékot 20 ml 1,2 g kálium-acetátot tartalmazó metanolban oldjuk. 18 óra hosszat állni hagyjuk szobahőmérsékleten és az oldatot etilacetát és sóoldat között kirázzuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és koncentráljuk. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk Celiten heptán-diklórmetán-metanol és víz 80 : 20 : 15 : 6 oldószerszerrel és így olajat kapunk, pmr spektrum (acetón d_6): δ 3,35 (multiplett, 12-H), 6,10 (kvartett, 10-H) és 7,55 (kvartett, 11-H). Termelés: 64 mg (11%)

40. példa

9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz-13-transz-prosztadiénsav és 9 β ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz-13-transz-prosztadiénsav előállítása és szétválasztása

360 mg 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav (33. példa) 50 ml etanollal készített kevert oldatához 408 g nátrium-borhidridet adunk 1 perc leforgása alatt kis adagokban. Az elegyet 0 °C-on 5 percig kevertetjük 1,5 óra hosszat szobahőmérsékleten. Az etanolt szobahőmérsékleten bepárlással eltávolítjuk és a maradékot hideg sósavval és etilacetáttal kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel és sóoldattal mossuk, magnéziumszulfáttal szárítjuk és betöményítjük. A maradékot kromatográfiával szilikagélén tisztítjuk és először 9 β ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsavat eluálunk olaj formájában (pmr/acetón- d_6): δ 3,6 (multiplett, 16-H) és 3,95 (multiplett, 9 α -H és 11 β -H) és másodszor 9 β ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsavat eluálunk olaj formájában, pmr spektrum (acetón- d_6): δ 3,90 (multiplett, 11 β -H) és 4,10 (multiplett, 9 β -H).

12

41. példa

A 40. példában leírt módszerrel az A képletű 9-oxo-prostaglandint nátrium-borhidriddel kezeljük, majd kromatografáljuk és termékként az alábbi vegyületet kapjuk:

9 α (β), 11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-5-cisz, 13-transz-prosztadiénsav PMR (adat (acetón): δ 3,97 (9 α -H és 11 β -H)

42. példa

11-Oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav előállítása

135 mg 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav (38. példa) 25 ml acetonnal és 3 ml ecetsavval készített kevert oldatához -40 °C-on 0,15 ml (0,4 mmól) Jones-féle reagenst adunk. 2 óra múlva (-40)-(-35) °C-on néhány csepp izopropanolt adunk és a kapott elegyet vízzel és éterrel rázzuk ki. Az éteres extraktumot vízzel és sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és toluollal besűrítjük. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, etilacetáttal fokozatosan dúsított hexánnal és így olajszerű terméket kapunk, pmr spektrum (acetón- d_6): δ 2,71 (kvartett, 10-H's) és 4,44 (triplett, 9-H).

A találmány szerinti előállított vegyületek asztma és krónikus bronchitis kezelésére alkalmas hörgőtágítók. A hörgőtágító aktivitást tengerimalacon határoztuk meg oly módon, hogy 5-hidroxitriptamin, hisztamin vagy acetilkolin intravénás beinjekciójával hörgőgörcsöket váltottunk ki [lásd J. Lulling, P. Lievens, F. El. Sayed és J. Prignot, *Arzneimittelforschung*, 18, 955 (1968)].

A következő, 16. táblázatban a találmány szerint előállított vegyületek képviselőinek hörgőtágító aktivitását szemléltetjük egy vagy több spazmogén ágenssel szemben és az ED₅₀ értéket három logaritmikus kumulatív intravénás dózissal kapott eredményből meghatározva fejezzük ki. A kísérlet szerint az új vegyületek hosszabban tartó hatást fejtenek ki, mint a természetes 1-PGE₁ vagy 1-PGE₂.

43. példa

5-Klór-1-(2-furil)-1-pentanol előállítása

0,53 mól n-butillítumból és 39,5 g furánból a J. Org. Chem., 27, 1216 (1962) irodalmi helyen leírt eljárással előállított 2-furillítium 350 ml éterrel és 200 ml hexánnal készített kevert szuszpenziójához -78 °C-on 57,9 g 5-klórpentanol [Chem. Abstr., 59, 7579F (1963)] 80 ml éterrel készített oldatát adjuk 25 perc alatt. Az elegyet 20 percig 0 °C-ra felmelegítjük, 0 °C-on 15 percig keverjük és 140 ml telített ammóniumkloriddal kezeljük. Az éteres fázist vízzel és telített nátriumkarbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal és káliumkarbonáttal szárítjuk és betöményítjük. A kapott termék pmr spektruma (CDCl₃): 3,59 (triplett, CH₂Cl) és 4,70 (triplett, CH₂CHOH).

44. példa

5-(Karbetoximetiltio)-1-(2-furil)-1-pentanol előállítása

76 g etilmerkaptacetát, 79,5 g 5-klór-1-(2-furil)-1-pentanol (155. példa) és 10 ml 1,5 M nátriumetoxid etanolos kevert elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük és az elegyhez még 300 ml 1,5 M nátriumetoxidot adunk 15 perc leforgása alatt. A kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 3 óráig kevertetjük, hűtjük, majd az etanol nagy részének eltávolítására betöményítjük. A maradékot éter és víz között választjuk el. Az éteres fázist telített nátriumkarbonátoldattal mossuk és káliumkarbonát felett szárítjuk. Az oldatot besűrítjük, majd xilollal hígítjuk és ismét bepároljuk. Így módon olajos terméket kapunk.

Pmr spektrum (CDCl_3): 3,24 (szingulett, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$) és 4,70 (triplett, CH_2CHOH).

45. példa

4-Hidroxi-2-[4-(karboximetiltio)-butil]-ciklopent-2-én-1-on előállítása

125 g 5-(karbetoximetiltio)-1-(2-furil)-1-pentanol (44. példa), 22,4 g nátriumformiát, 250 ml hangyasav és 400 mg hidrokinon 2000 ml dioxánnal és 1330 ml vízzel készített kevert oldatát 20 óráig visszafolyató hűtő alatt melegítjük.

A nyers 3-hidroxi-2-[4-(karbetoximetiltio)-butil]-ciklopent-4-én-1-ont tartalmazó oldatot lehűtjük és 10 perc alatt 75 ml kénsavval ($d = 1,84$) kezeljük keverés közben. A kevert oldatot 16 óráig visszafolyató hűtő alatt melegítjük, lehűtjük, nátriumkloriddal telítjük, majd etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített nátriumkarbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és besűrítjük. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk és eluálószerként éterben fokozatosan dúsuló kloroformot, majd étert, majd acetonnal dúsuló étert használunk és így a kívánt vegyületet olaj formájában kapjuk. Pmr spektrum: (CDCl_3): δ 3,24 (szingulett, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$), 5,0 (széles szingulett, $-\text{CHOH}-$), és 7,38 (szingulett, vinil-hidrogén).

46. példa

2-[4-(Karbوترimetil-sziloximetiltio)-butil]-4-trimetil-sziloxiciklopent-2-én-1-on előállítása

28,4 g 4-hidroxi-2-[4-(karboximetiltio)-butil]-ciklopent-2-én-1-on (45. példa) és 76 ml hexametildiszilazon 330 ml piridinnel készített kevert oldatához 5°C -on 38 ml klórrimetilszilánt adunk 5 perc alatt. Az elegyet szobahőmérsékleten 3,5 óra hosszat kevertetjük, majd 45°C -on 5 percig és ezután az oldószer eltávolítására az elegyet bepároljuk. A maradékot 100 ml petroléterrel kevertetjük és szűrjük. A szűrletet aktív szénnel kezeljük és leszűrjük. A szűrletet toluol segítségével besűrítjük és így

módon folyadék-alakú terméket kapunk, pmr spektrum (CDCl_3): δ 0,18 (szingulett, trimetilsziloxi-csoport) és 0,29 (szingulett, trimetilsziloxikarbonil-csoport).

47. példa

2-[3-(Karbوترimetil-sziloximetiltio)-propil]-4-trimetil-sziloxiciklopent-2-én-1-on előállítása

4-hidroxi-2-[4-(karboximetiltio)-butil]-ciklopent-2-én-1-on (46. példa) és hexametildiszilazon piridinnel készített kevert oldatához 5°C -on 5 perc alatt klór-trimetilszilánt adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az oldószer eltávolítására bepároljuk. A maradékot petroléterrel kevertetjük és leszűrjük. A szűrletet aktív szénnel kezeljük és leszűrjük. Ezt a szűrletet toluol segítségével bepároljuk és így folyadékot kapunk.

48. példa

4-Hidroxi-2-[3-(karboximetiltio)-propil]-ciklopent-2-én-1-on előállítása

125 g 4-(karbetoximetiltio)-1-(2-furil)-1-butanol (47. példa), nátriumformiát, hangyasav, és hidrokinon dioxánnal és vízzel készített kevert oldatát 20 óráig visszafolyató hűtő alatt melegítjük.

A nyers 3-hidroxi-2-[3-(karbetoximetiltio)-propil]-ciklopent-4-én-1-ont tartalmazó oldatot lehűtjük és 10 percig kénsavval ($d = 1,84$) kezeljük keverés közben. A kevert oldatot 16 óráig visszafolyató hűtő alatt melegítjük, lehűtjük, nátriumkloriddal telítjük és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített nátriumkarbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és besűrítjük. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk és eluálószerként éterrel fokozatosan dúsuló kloroformot, étert, majd acetonnal fokozatosan dúsuló étert használunk és így a cím szerinti vegyületet olaj formájában kapjuk.

49. példa

4-(Karbetoximetiltio)-1-(2-furil)-1-butanol előállítása

Etilmerkaptacetát, 4-klór-1-(2-furil)-1-butanol (48. példa) kevert és visszafolyató hűtő alatt melegített elegyéhez nátriumetoxid etanolos oldatát adjuk. A kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 3 óráig kevertetjük, lehűtjük, majd az etanol többségének eltávolítására bepároljuk. A maradékot éter és víz között szétválasztjuk, az éteres fázist telített nátriumkarbonát-oldattal mossuk és káliumkarbonát felett szárítjuk. Az oldatot besűrítjük, xilollal hígítjuk, majd ismét besűrítjük és így olajos terméket kapunk.

50. példa

4-Klór-1-(2-furil)-1-butanol előállítás

n-Butillítumból és furánból J. Org. Chem., 27, 1216 (1962) irodalmi helyen leírt módon előállított 2-furillítium éterrel és hexánnal készített kevert szuszpenziójához -78°C -on 4-klórbutanol [Chem. Abstr., 59, 7579F (1963)] éterrel készített oldatát adagoljuk. Az elegyet 0°C -ra felmelegítjük és telített ammóniumkloriddal kezeljük. Az éteres fázist vízzel és telített nátriumkarbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát és káliumkarbonát elegye fölött szárítjuk és besűrítve folyadékot kapunk.

51–52. példa

Az alábbi 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-3-tia-prosztén-sav termékeket a 33. példában leírt eljárással állítjuk elő. Az eljárásnak megfelelően a megfelelő 1-(tri-n-butilsztannil)-4-trimetilsziloxi-transz-1-alkéneket n-butillítiummal kezeljük és így a megfelelő transz-1-alkenil-lítium-származékokat kapjuk, amelyeket réz

pentin-tri-n-butyl-foszfin komplex-szel kezelünk, s így a megfelelő transz-1-alkenil-kuprátokat kapjuk, amelyeket ezután a 46. példában megadott 4-oxi-ciklopent-2-én-1-onokkal kezelünk. A kapott 9-oxo-11 α ,16-bisz-(trimetilsziloxi)-prosztadién- vagy proszténsav trimetilszililésztert ecetsav, tetrahidrofuran és víz elegyével történő kezeléssel a felsorolt termékekké hidrolizáljuk.

9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-13-transz-3-tia-proszténsav
NMR adat: (d₆ acetone) δ 0,4 (m) ciklopropil-H 0,89 (t) H-20, 2,58 (dd) H-10, 4,10 (m) H11

9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-3-tia-proszténsav
NMR adat: (d₆ acetone) δ 0,92 (t) H-20, 2,30 (d) SCH₂ 2,60 (dd) H-10, 5,05, 5,25 (komplex = CH₂, 4,08 (m) H-11, 5,90 (dd) CH=

A fent leírt módon meghatározzuk a vegyületek hörgőtágító hatását és az alábbi táblázatban ábrázoljuk.

Táblázat

Hörgőtágító hatás (Konzett teszt)

Vegyület	ED ₅₀ mg/kg Spazmogén szer		
	5-hidroxi-triptamin	hisztamin	acetilkolin
9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transzprosztsav	0,00186	0,00111	0,760
9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz-13-transz-prosztsav	$12,7 \times 10^{-3}$	$21,9 \times 10^{-3}$	55×10^{-3}
9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-20-norprosztsav	$1,36 \times 10^{-3}$	$1,14 \times 10^{-3}$	$4,6 \times 10^{-3}$
9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-20-homoprosztsav metilészter	$4,6 \times 10^{-3}$	$5,6 \times 10^{-3}$	$11,3 \times 10^{-3}$
9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-20-homoprosztsav	$4,7 \times 10^{-3}$	$3,3 \times 10^{-3}$	$4,8 \times 10^{-3}$
9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-20-homoprosztsav, metilészter	$7,47 \times 10^{-3}$	$4,63 \times 10^{-3}$	$6,71 \times 10^{-3}$
9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cisz-13-transz-prosztsav	458×10^{-3}	360×10^{-3}	$2,15 \times 10^{-3}$
9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cisz-13-transz-prosztsav, metilészter	354×10^{-3}	212×10^{-3}	302×10^{-3}
9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cisz-13-transz-20-homoprosztsav	$3,72 \times 10^{-3}$	$4,4 \times 10^{-3}$	$18,8 \times 10^{-3}$
9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-5-cisz-13-transz-prosztsav	145×10^{-3}	142×10^{-3}	143×10^{-3}

14

Táblázat folytatása

Vegyület	ED ₅₀ mg/kg (Konzett teszt)		
	5-hidroxi-triptamin	hisztamin	acetilkolin.
3-tia-9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-proszténsav	8,7 x 10 ⁻³	13 x 10 ⁻³	12 x 10 ⁻³
3-tia-9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-13-transz-proszténsav	1,4	1,7	3,2
9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-5-cisz-10,13-transz-prosztatriénsav	66,4 x 20 ⁻³	74 x 10 ⁻³	381 x 10 ⁻³
9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-5-cisz-10,13-transz-prosztadiénsav	51 x 10 ⁻³	19 x 10 ⁻³	59 x 10 ⁻³
9-11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav	691 x 10 ⁻³	937 x 10 ⁻³	3 x 2
9-11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz-13-transz-prosztadiénsav	19 x 10 ⁻³	25 x 10 ⁻³	43 x 10 ⁻³
9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-5-cisz-10,13-transz-20-homoproasztadiénsav	389 x 10 ⁻³	283 x 10 ⁻³	594 x 10 ⁻³
9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-5-cisz-10,13-transz-20-norproasztadiénsav	115 x 10 ⁻³	91 x 10 ⁻³	146 x 10 ⁻³

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – ahol

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ 2–7 szénatomos alkilcsoport,

R₃ hidrogénatom és hidroxilcsoport vagy oxocsoport, és amennyiben a 10–11 helyzetben levő szaggatott vonal vegyértékvonalat jelent, R₃ hidrogénatomot jelent,

Y (a), (b) vagy (c) képletű divalens csoport – ahol R₄ hidrogénatom,

X (d) vagy (e) képletű kétértékű csoport – ahol R₅ jelentése vinil- vagy ciklopropilcsoport,

Z jelentése kétértékű $-(CH_2)_6-$, $cisz-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$, vagy $-(CH_2)_4-S-CH_2-$ képletű csoport és ez utóbbi esetben a ciklopentángyűrű nem tartalmazhat kettős kötést a $-C_{13}-C_{14}$ -csoport transz vinilencsoport – és a 10–11 helyzetben levő szaggatott vonal adott esetben jelenlevő vegyértékvonal, azzal jellemezve, hogy egy

(IV) általános képletű vegyületet – ahol R₃ hidrogénatom, tri(rövidszénláncú)-alkilsziloxi- vagy tetrahidropiraniloxicsoport, R₁' 1–2 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport, tri(rövidszénláncú)-alkilsziloxi- vagy tetrahidropiraniloxicsoport, Z jelentése $-(CH_2)_6-$, $cisz-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-(CH_2)_4-S-CH_2-$ csoport –

egy (V) általános képletű lítio-kupráttal, ahol R₂ jelentése 3–7 szénatomos alkilcsoport, R₅ vinilcsoport vagy ciklopropilcsoport és V jelentése tiofenoxid, szubsztituált tiofenoxid, alkin- vagy a megfelelő vinilcsoport, reagáltatunk és a kapott (VI) általános képletű vegyület – ahol R₁', R₃', R₂, R₅ és Z jelentése a fenti – éter és észter csoportjairól a védőcsoportokat eltávolítjuk enyhe sav segítségével és kívánt esetben valamely (VIII) általános képletű vegyület – ahol R₁, R₂, R₃, R₅ és Z jelentése a fenti – előállítására, a kapott (VII) általános képletű vegyületet – ahol R₃ hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, R₁ hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, R₂, R₅ és Z jelentése a fenti – sztereoszелеktív hidrid redukálószerrel kezeljük, vagy kívánt esetben valamely (IX) általános képletű vegyület – ahol Y (f) vagy (g) képletű kétértékű csoport – előállítására a (VII) általános képletű vegyületet hidrid redukálószerrel, előnyösen nátrium-bórhidriddel kezeljük, vagy kívánt esetben valamely X általános képletű vegyület – ahol R₁, R₂, R₅ és Z jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy Z nem lehet $(CH_2)_4-SCH_2$ kétértékű csoport – előállítására, a (VII) általános képletű vegyületet – ahol R₃ hidroxilcsoport – híg ásványi savval kezeljük és/vagy kívánt esetben, valamely (XI) általános képletű vegyület – ahol R₁, R₂ és R₅ jelentése a fenti és Z jelentése $-(CH_2)_6-$ képletű kétértékű csoport, vagy $cisz-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$ – előállítására a (VIII) általános képletű vegyületet – ahol R₃ hidroxilcsoport – oxidálószerrel kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja (IIb) általános képletű vegyületek előállítására – ahol a képletben R_1 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, R_2 3–7 szénatomos alkilcsoport, X jelentése (d) vagy (e) képletű kétértékű csoport – ahol R_5 jelentése vinil- vagy ciklopropilcsoport, Z jelentése $-(CH_2)_6-$, vagy $cisz-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$ képletű kétértékű csoport, $-C_{13}-C_{14}$ képletű csoport transz-vinilencsoport, azzal jellemezve, hogy egy VII általános képletű vegyületet – ahol R_3 jelentése hidroxilcsoport és R_1, R_2, R_5 jelentése a fenti – híg ásványi savval kezelünk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja (III) általános képletű vegyület előállítására – ahol a képletben R_1 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, R_2 3–7 szénatomos alkilcsoport, X jelentése (d) vagy (e) képletű kétértékű csoport – ahol R_5 jelentése vinil- vagy ciklopropilcsoport, Z jelentése $-(CH_2)_6-$, vagy $cisz-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$ képletű kétértékű csoport, a $C_{13}-C_{14}$ képletű csoport transz-vinilencsoport – előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet – ahol R_1 jelentése R_2' és R_5 jelentése a fenti – oxidálunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-proszténsav vagy metilészterének előállítására, azzal jellemezve, hogy 4-(trimetilszililoxi)-2-(6-karbotrimetilszililoxihexil)-ciklopent-2-én-1-on-t lítio-kupráttal kezelünk és a kapott bisz-trimetilszililéterről a védőcsoportokat híg savval eltávolítjuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav vagy metilészterei előállítására, azzal jellemezve, hogy 1-transz-alkenil-kuprátot 4-trimetilszililoxi-2-(6-karbotrimetilszililoxi)-2-cisz-hexenil-ciklopent-2-en-1-on-nal kezelünk és a kapott 9-oxo-11 α ,16-bisz(trimetilszililoxi)-prosztadiénsav-trimetilszililésztert hidrolizáljuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav és metilésztere előállítására, azzal jellemezve, hogy 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsavat redukálunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 9-oxo-16-hidroxi-16-vinil-5-cisz,10,13-transz-prosztatriénsav és metilésztere előállítására, azzal jellemezve, hogy 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsavat acetilezünk és a 11 α -acetoxi-származékot hidrolizáljuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav és metilésztere előállítására, azzal jellemezve, hogy 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsavat nátriumbórhidriddel redukálunk.

9. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 11-oxo-9 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav és metilésztere racém elegyének előállítására, azzal jellemezve, hogy 9 α ,11 α ,16-trihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsavat Jones-féle reagenssel oxidálunk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav és metilésztere előállítására, azzal jellemezve, hogy 2-(6-trimetilszililoxi)-karbonil-2'-cisz-hexenil-4-trimetilszililoxi-ciklopent-2-en-1-on-t 1-transz-alkenil-kupráttal kezeljük és a kapott 9-oxo-11 α ,16-bisz(trimetilszililoxi)-prosztadiénsav-trimetilszililésztert hidrolizáljuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-13-transz-proszténsav vagy metilészterének előállítására, azzal jellemezve, hogy 4-(trimetilszililoxi)-2-(6-karbotrimetilszililoxihexil)-ciklopent-2-én-1-on-t lítio-kupráttal kezelünk és a kapott bisz-trimetilszililészterből a védőcsoportokat híg savval eltávolítjuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-nor-13-transz-proszténsav vagy metilészterének előállítására, azzal jellemezve, hogy 4-(trimetilszililoxi)-2-(6-karbotrimetilszililoxihexil)-ciklopent-2-én-1-on-t lítio-kupráttal kezelünk és a kapott bisz-trimetilszililéterből a védőcsoportokat híg savval eltávolítjuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás 9 β ,11 α ,16-trihidroxi-16-vinil-4-cisz; 13-transz-prosztadiénsav vagy metilésztere előállítására, azzal jellemezve, hogy 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-6-cisz-13-transz-prosztadiénsavat redukálunk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-20-metil-5-cisz,13-transz-prosztadiénsav vagy metilésztere előállítására, azzal jellemezve, hogy 1-transz-alkenil-kuprátot 4-trimetilszililoxi-2-(6-karbotrimetilszililoxi)-2-cisz-hexenil-ciklopent-2-en-1-on-nal kezelünk és a kapott 9-oxo-11 α ,16-bisz(trimetilszililoxi)-prosztadiénsav-trimetilszililésztert hidrolizáljuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-ciklopropil-3-transz-3-tiaprozténsav vagy metilésztere előállítására, azzal jellemezve, hogy 1-transzalkenil-kuprátot 4-oxiciklopent-2-en-1-on-nal kezelünk és a kapott 9-oxo-11 α ,16-bisz(trimetilszililoxi)-proszténsav-trimetilszililésztert hidrolizáljuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás 9-oxo-11 α ,16-dihidroxi-16-vinil-13-transz-3-tiaprozténsav vagy metilésztere előállítására, azzal jellemezve, hogy 1-transzalkenil-kuprátot 4-oxiciklopent-2-én-1-on-nal kezelünk és a kapott 9-oxo-11 α ,16-bisz(trimetilszililoxi)-proszténsav-trimetilszililésztert hidrolizáljuk.

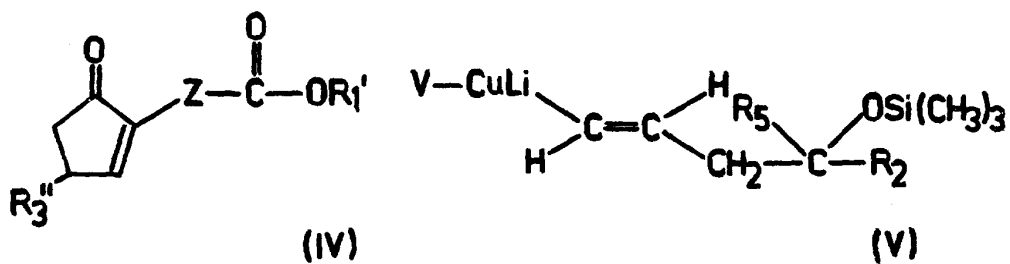
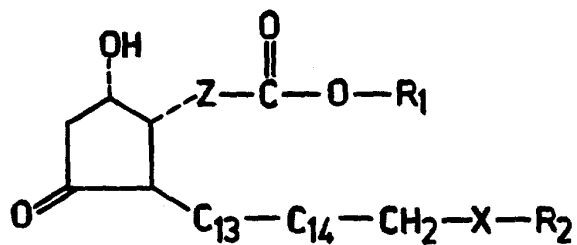
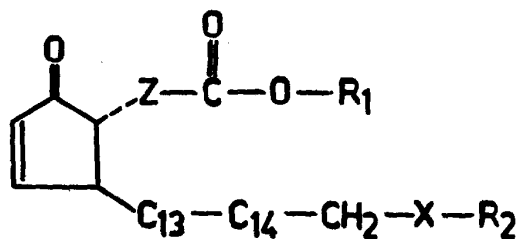
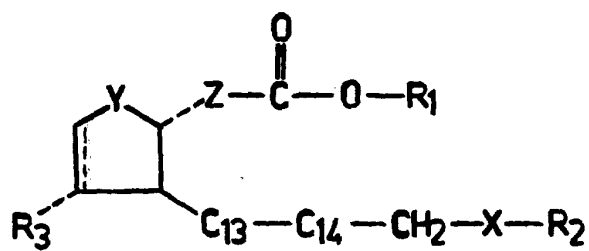
17. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti előállított I általános képletű vegyületet, mint hatóanyagot – ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban adott – a szokásos gyógyászati hordozókkal és/vagy segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

17 lap képletrajz

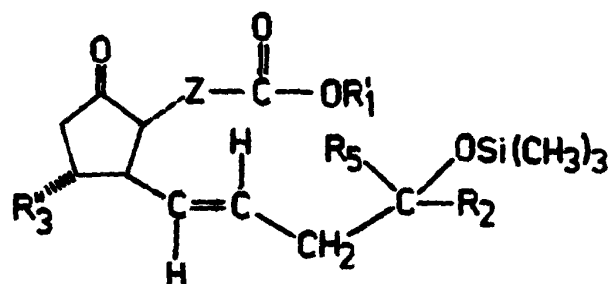
A kiadásért felel: a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

84.4449 – Zrínyi Nyomda, Budapest

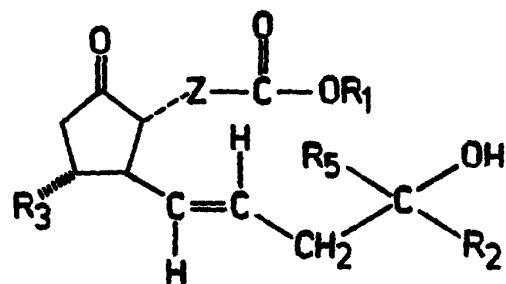
77/2



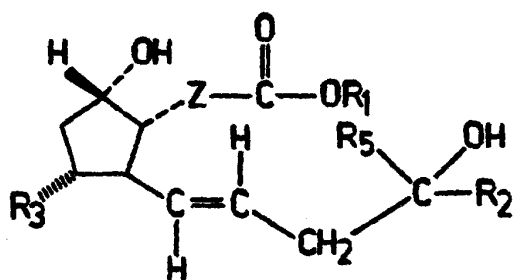
17/2



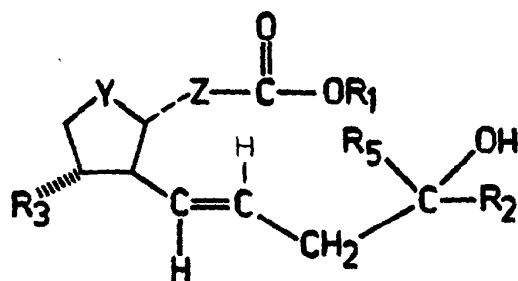
(VI)



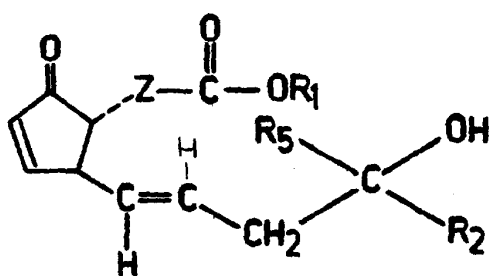
(VII)



(VIII)

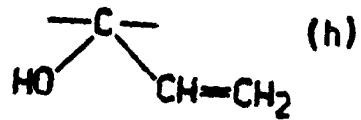
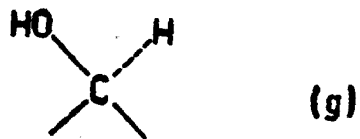
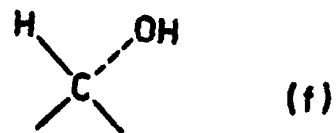
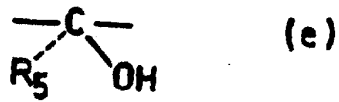
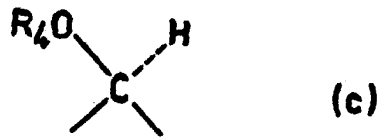
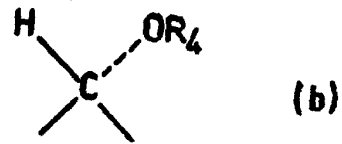
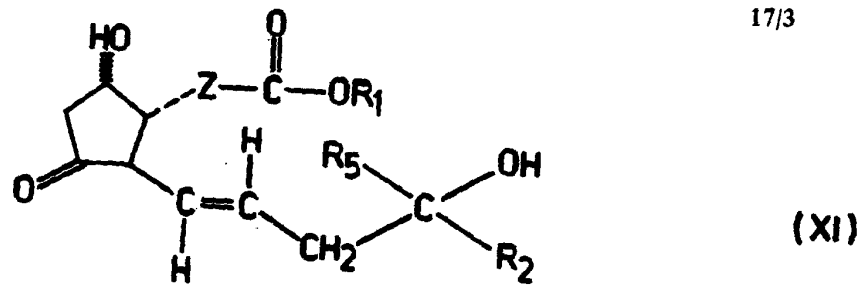


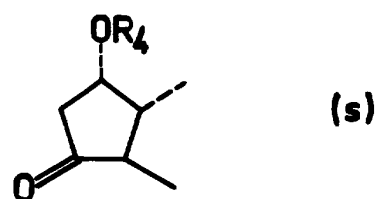
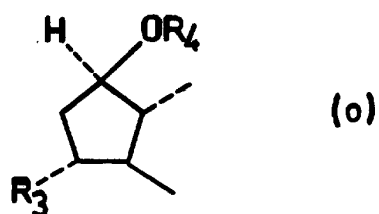
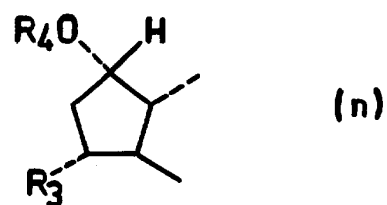
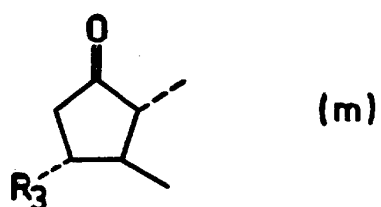
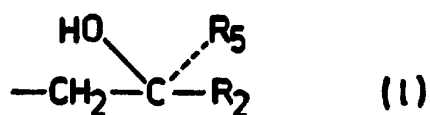
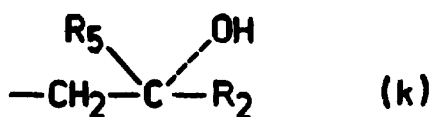
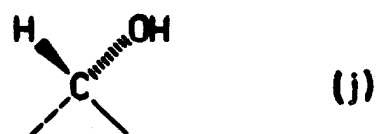
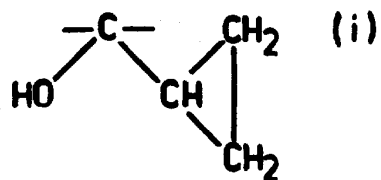
(IX)



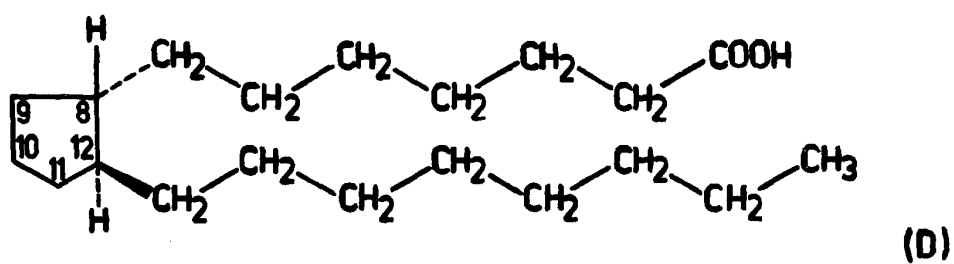
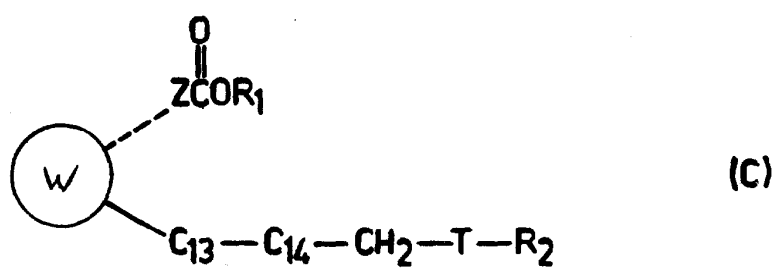
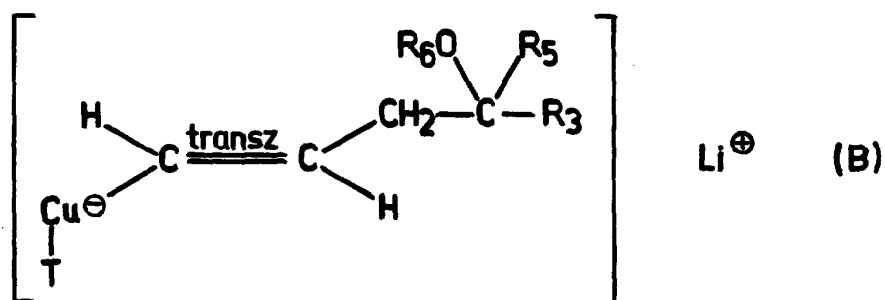
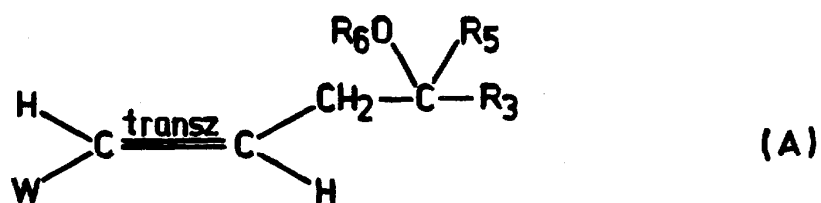
(X)

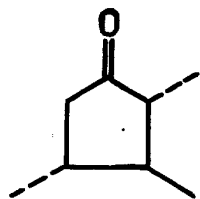
17/3



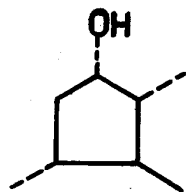


17/5

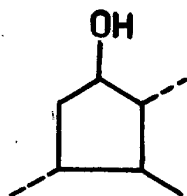




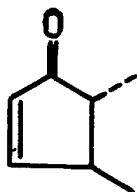
PGE—tipus



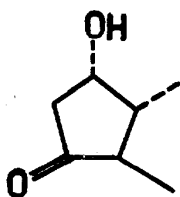
PGF α —tipus



PGF β —tipus



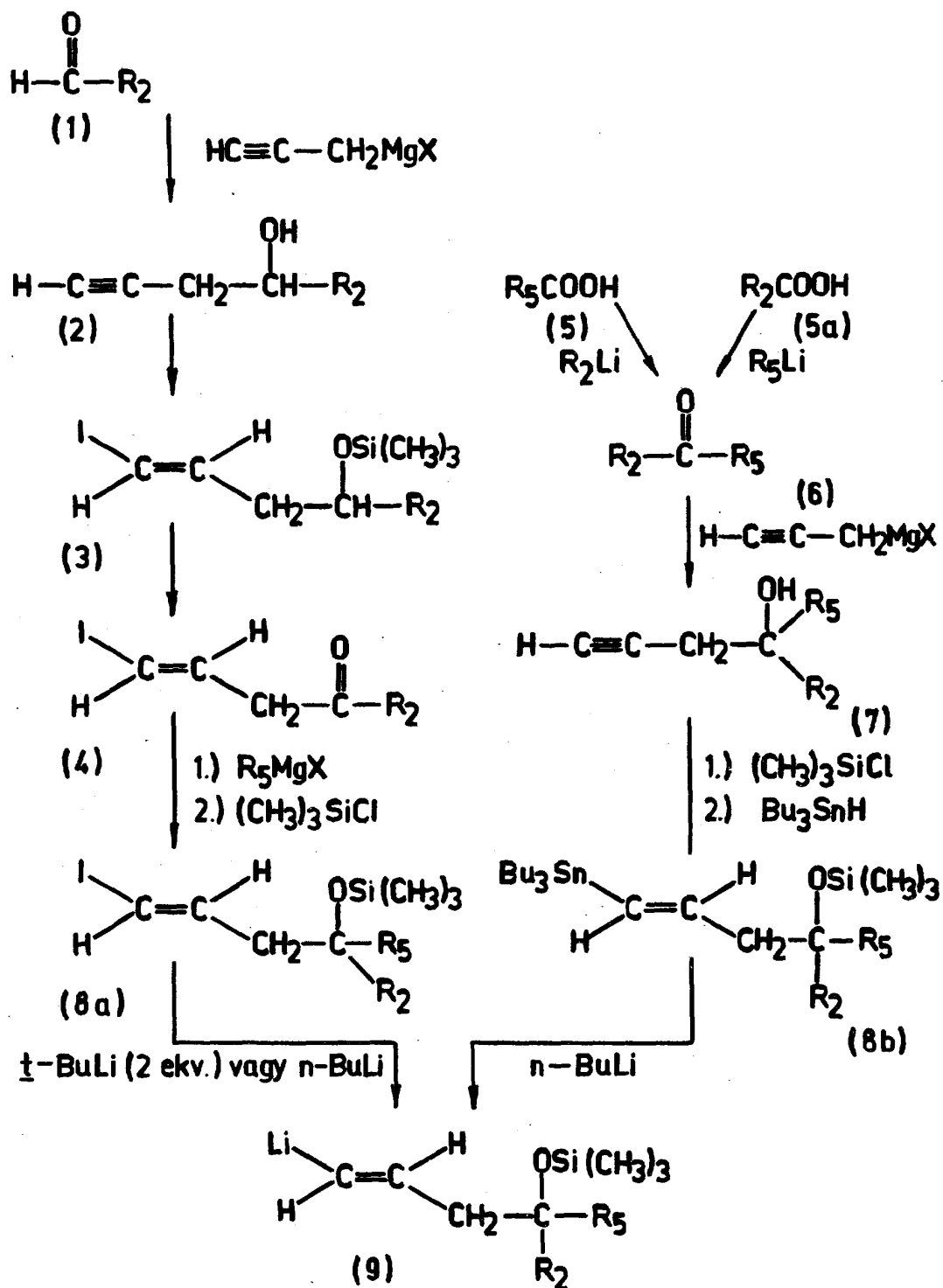
PGA—tipus



PGD—tipus

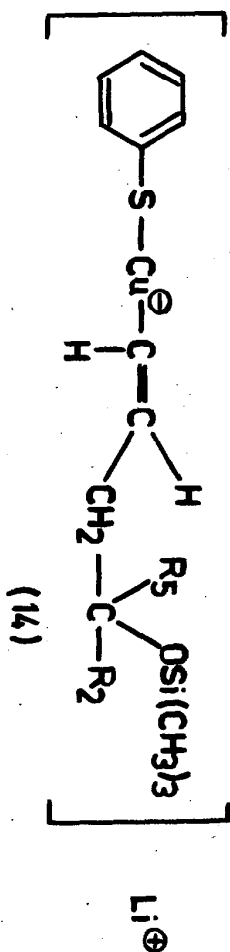
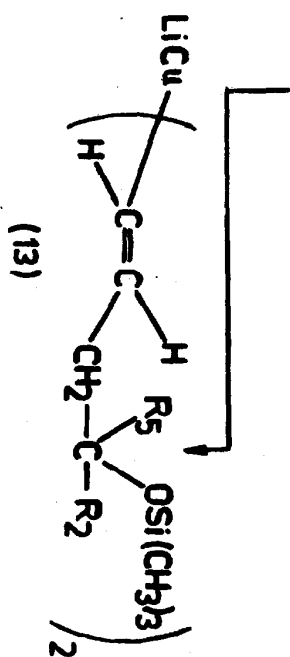
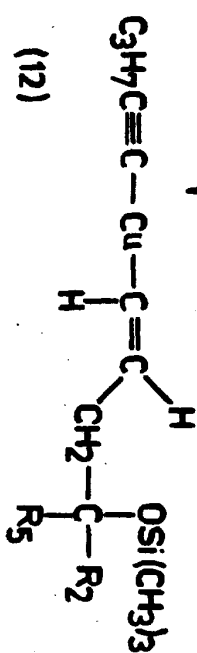
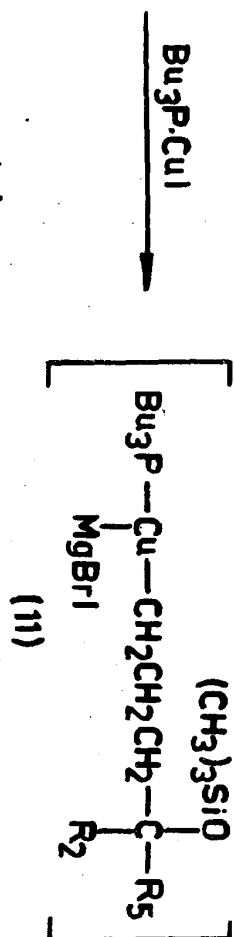
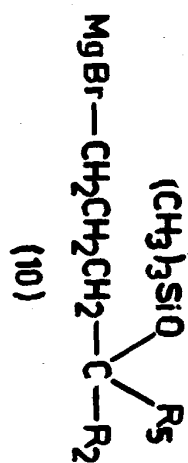
1. reakcióvázlat

17/7



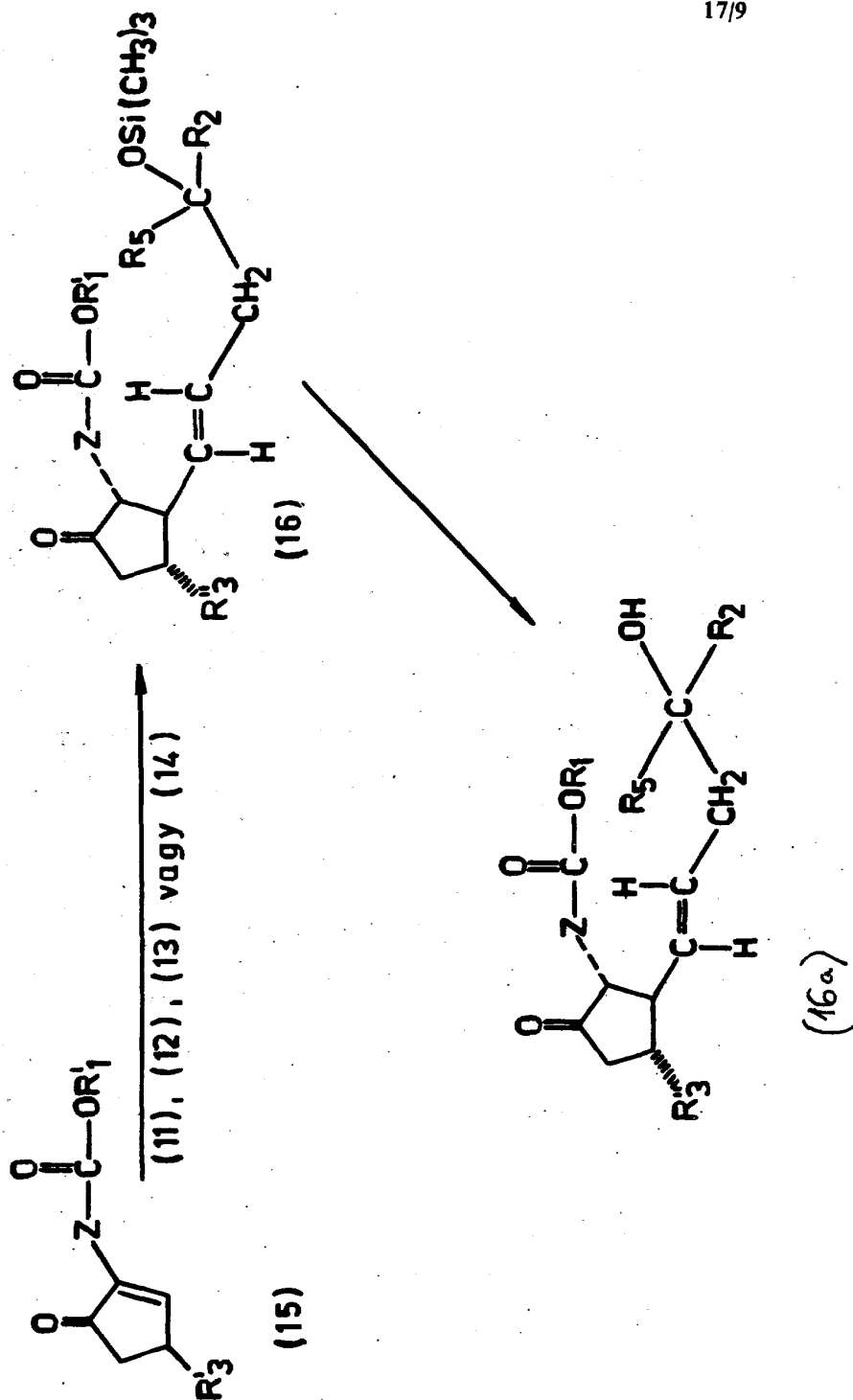
17/8

1. reakcióvázat folytatása



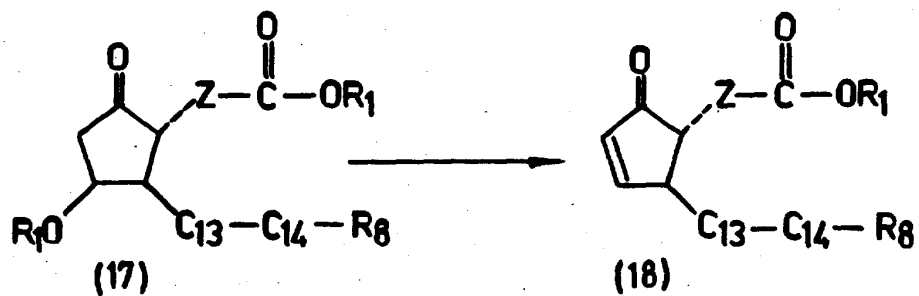
17/9

1. reakcióvázlat folytatása

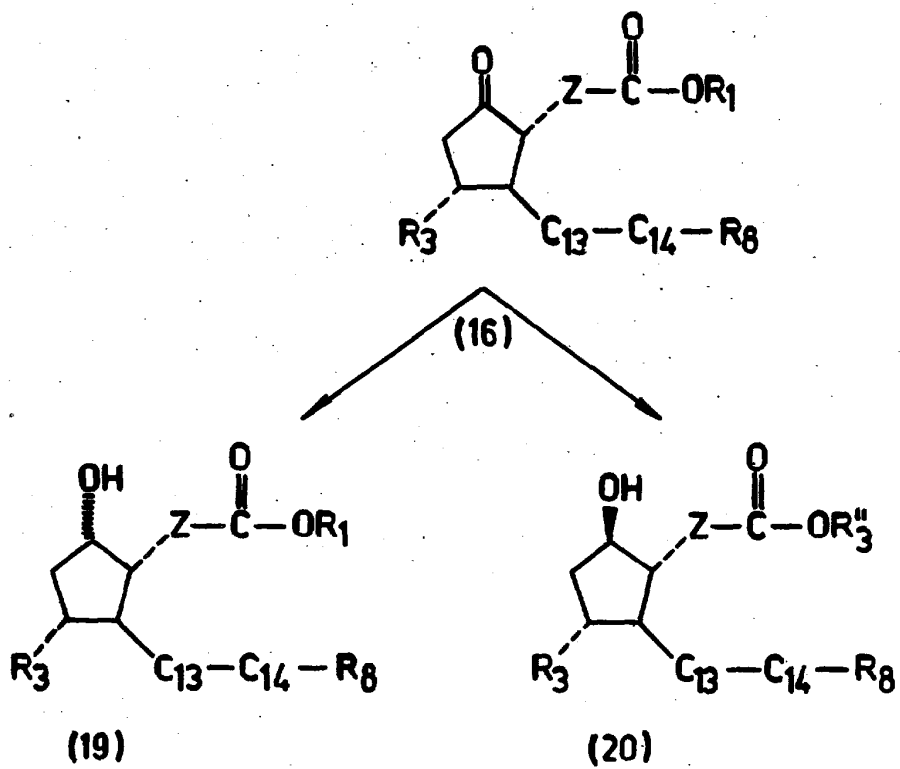


2. reakcióvázlat

17/10

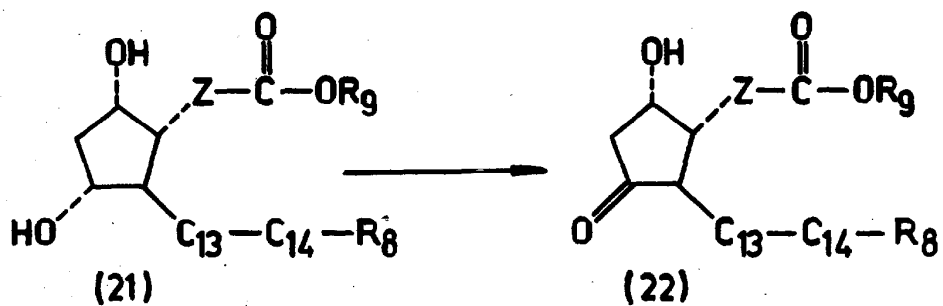


3. reakcióvázlat

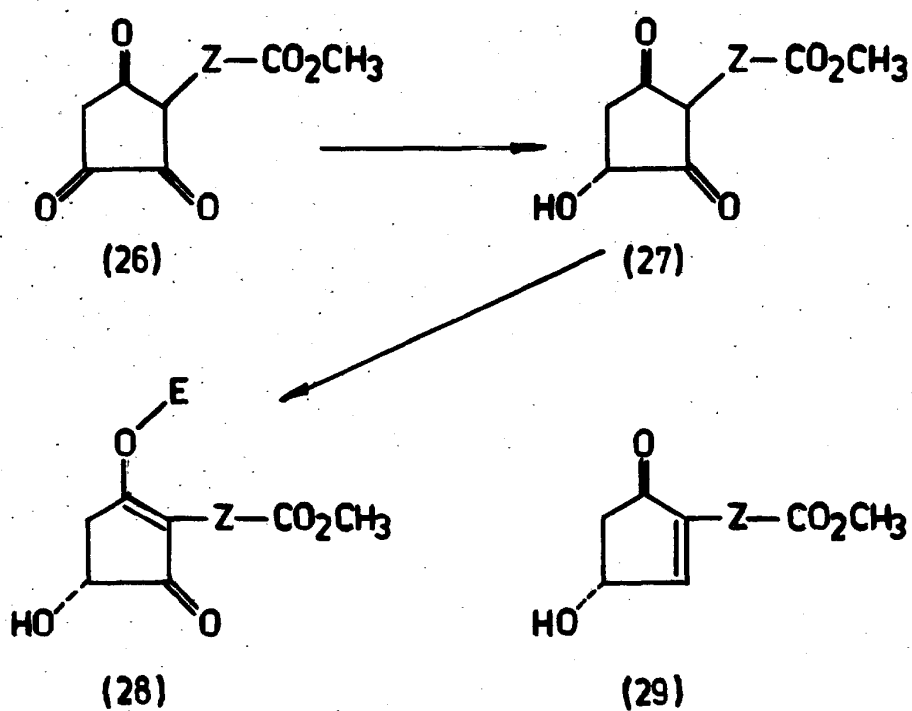


17/11

4. reakcióvázlat

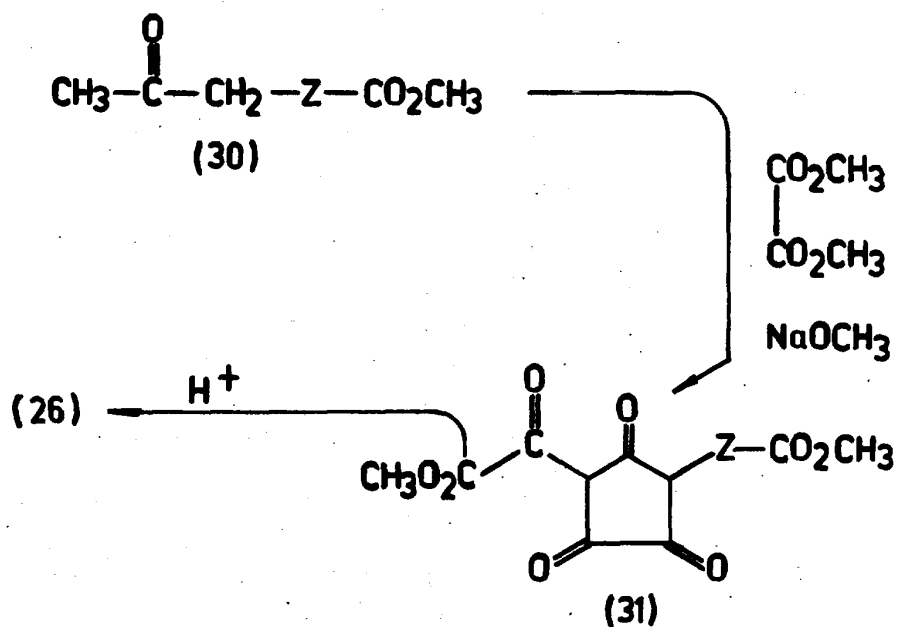


5. reakcióvázlat

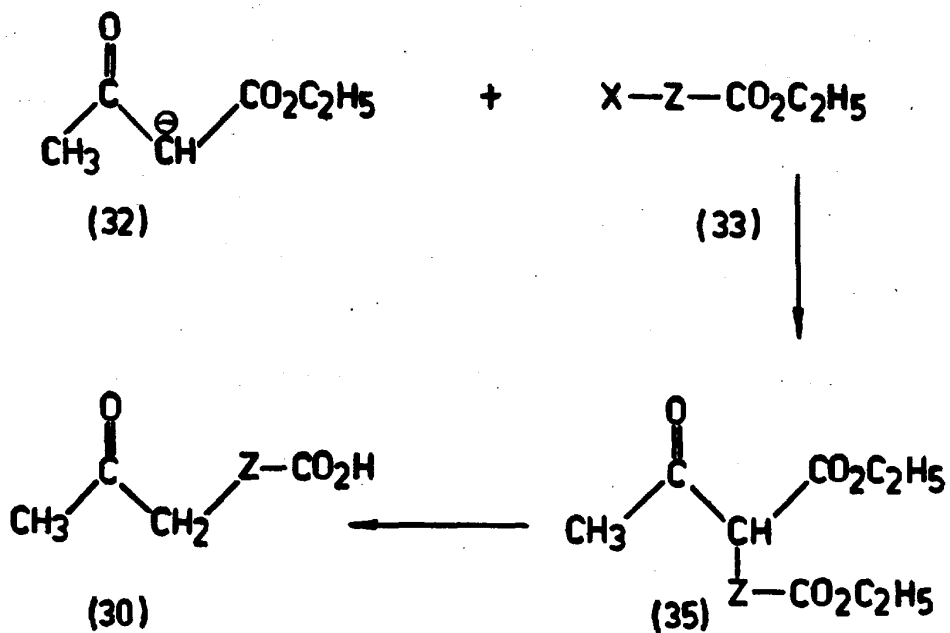


17/12

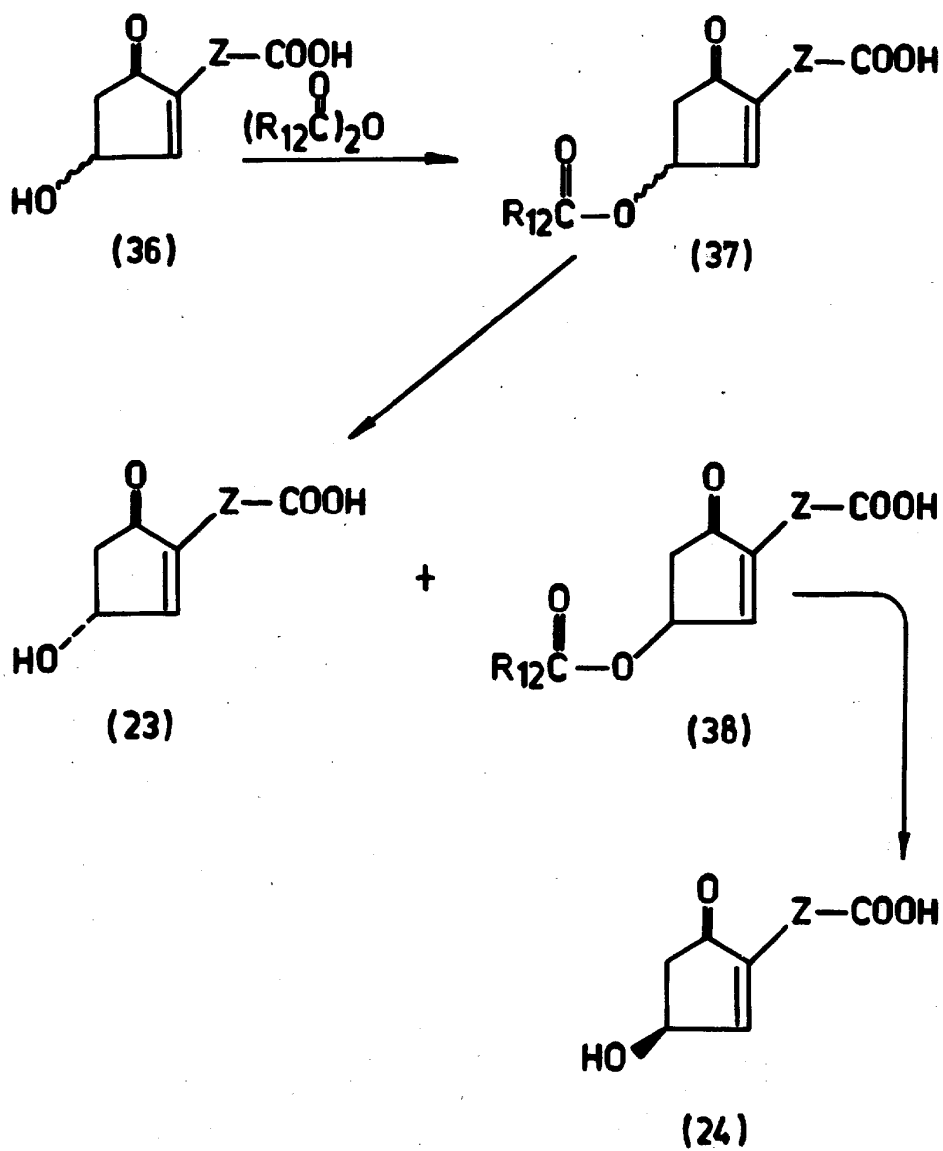
6. reakcióvázlat



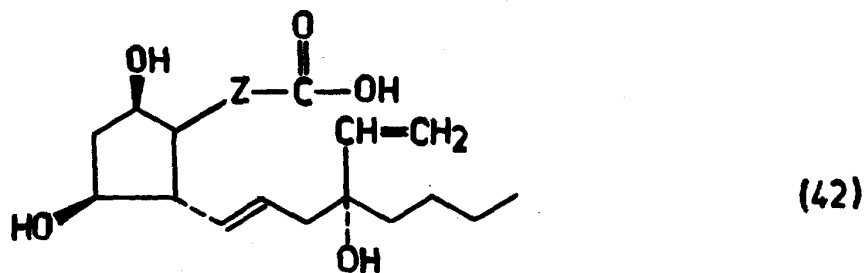
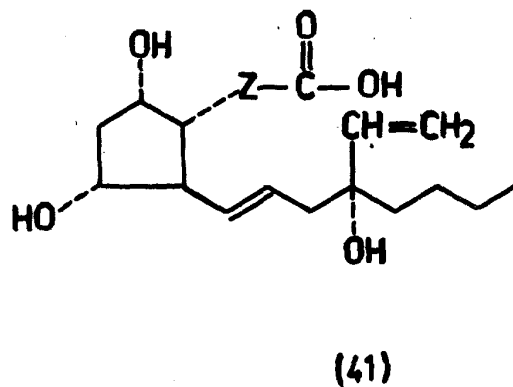
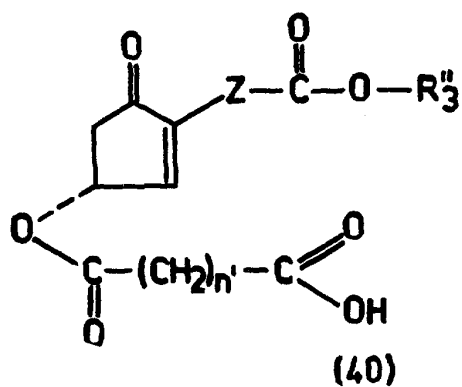
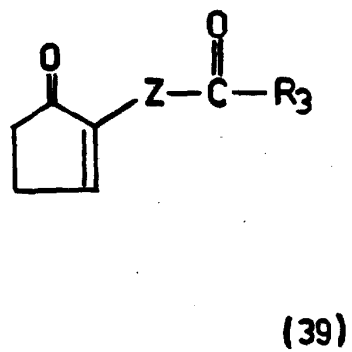
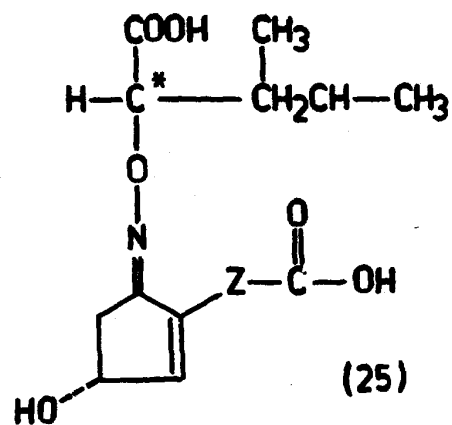
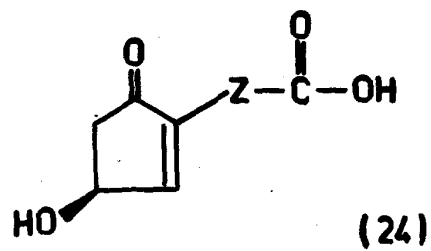
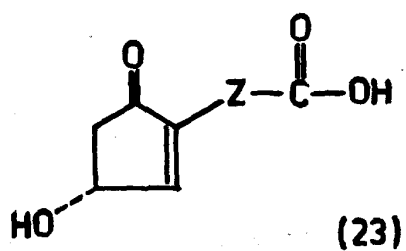
7. reakcióvázlat



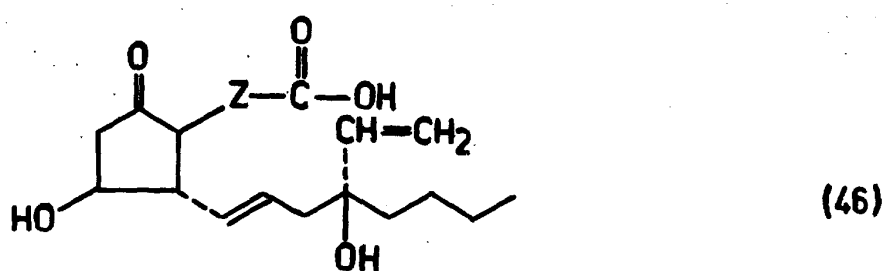
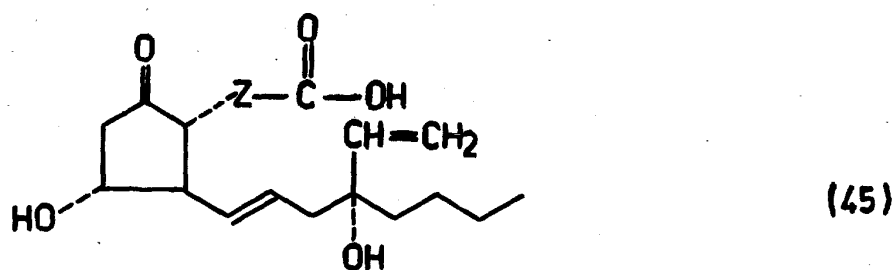
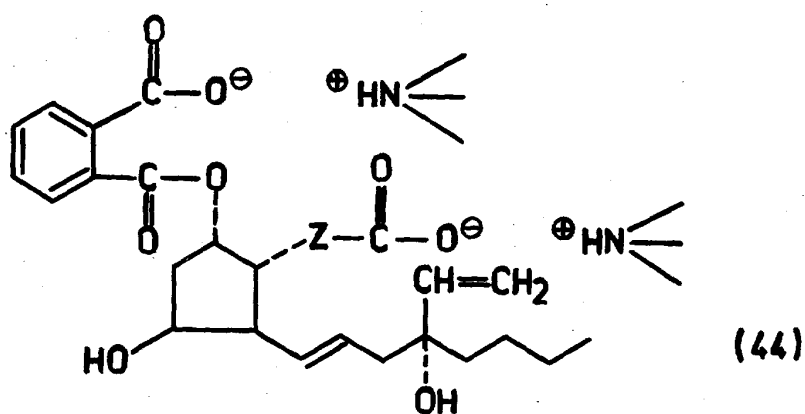
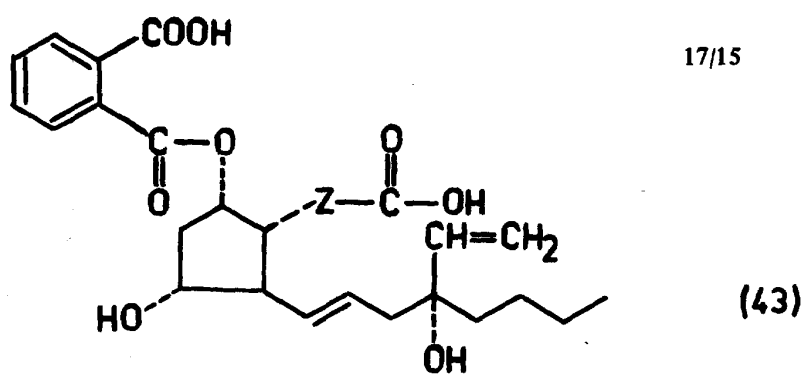
8. reakcióvázlat



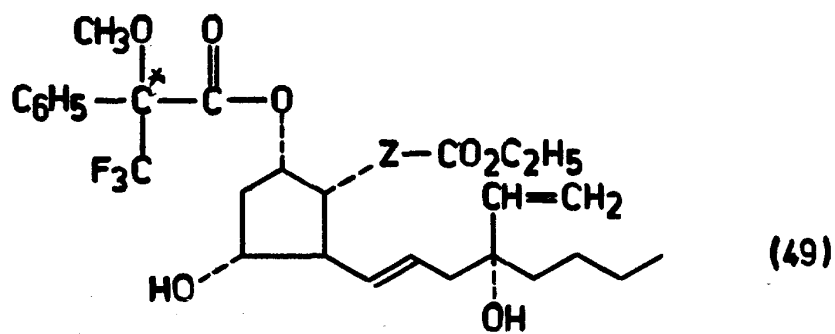
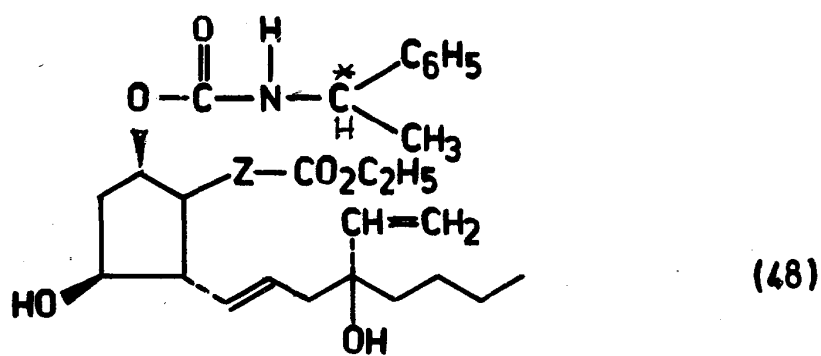
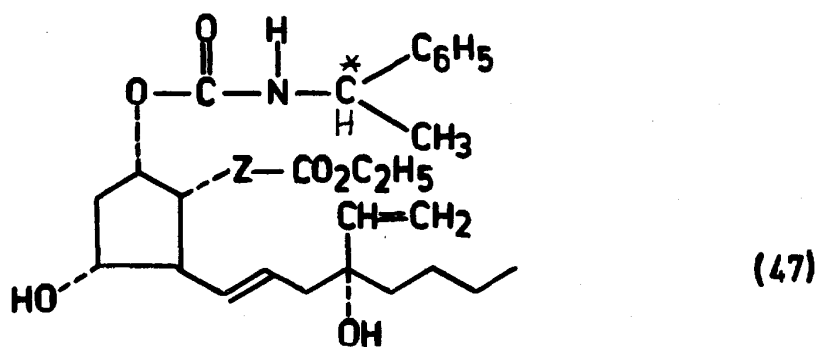
17/14



17/15



17/16



17/17

