



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4804/80

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 307/937

(22) Indleveringsdag: 11 nov 1980

(41) Alm. tilgængelig: 13 maj 1981

(44) Fremlagt: 18 mar 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 nov 1979 HU CI 1987 12 nov 1979 HU CI 1988

(71) Ansøger: *CHINOIN GYOGYSZER- ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA R.T.; 1-5 To utca; Budapest 1045, HU

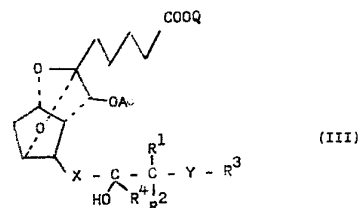
(72) Opfinder: Vilmos *Simonidesz; HU, Agnes *Papp; HU, Gabor *Kovacs; HU, Jozsef *Ivanics; HU, Julia *Der; HU, Istvan *Stadler; HU, Istvan *Pallagi; HU

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive eller racemiske 7-oxo-PGI₂-derivater(56) Fremdragne publikationer

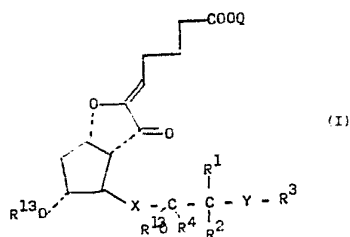
(57) Sammendrag:

alkanoyl, tetrahydropyran-2-yl eller en blokerende gruppe med formelen $R^7R^8R^9Si$ eller $R^{11}CH_2-CR^{10}-OR^{12}$, hvor R^7 , R^8 og R^9 betyder alkyl, R^{10} og R^{11} betyder hydrogen eller methyl, R^{12} betyder methyl eller ethyl, R^4 betyder hydrogen eller α - eller β -alkyl, R^1 og R^2 betyder hydrogen eller alkyl, Y betyder methylen, oxygen eller -NH-, og R^3 betyder alkyl, usubstitueret eller monosubstitueret phenyl eller substitueret heteroaryl, fremstilles ud fra forbindelser med formelen



4804-80

Optisk aktive eller racemiske 7-oxo-PGI₂-derivater med formelen

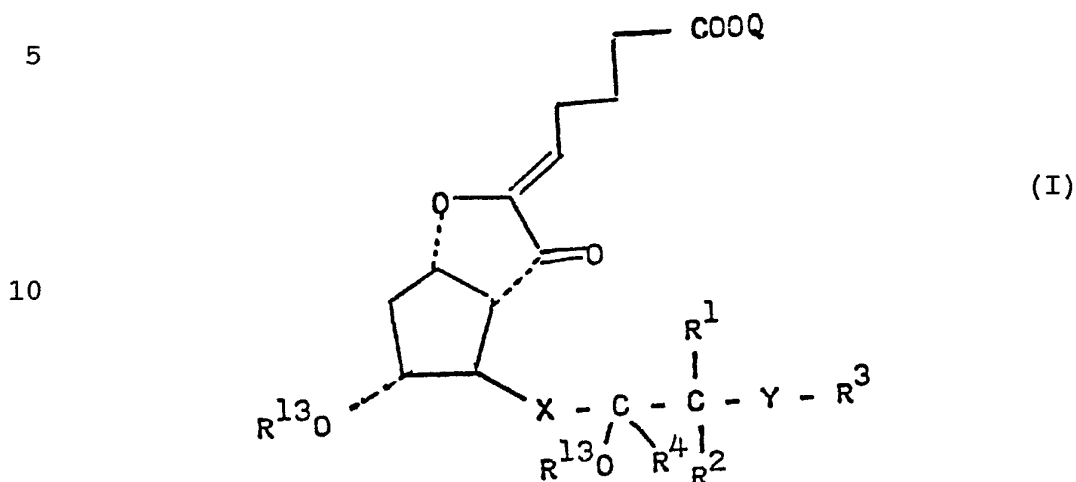


hvor Q betyder hydrogen, en kation eller alkyl, X betyder -CH=CH-, -C≡C- eller -CH₂CH₂-, R^{13} betyder hydrogen,

ved omsætning med en lavere alkanol, blokeret af de fremkomne ketal, deacetylering af de beskyttede ketal, oxidation af de blokerede ketal, fraspaltning af en alkanol eller vand, eventuelt efter fjernelse af blokerende grupper og eventuelt efter acylering af frie hydroxygrupper, samt eventuelt fraspaltning af endnu tilstedeværende blokerende grupper og/eller hydrolyse af estergrupper og omdannelse til et salt eller en ester.

Ligesom det kendte, naturligt forekommende PGI₂ (prostacyclin) er forbindelser med formel I virksomme mod forskellige kredsløbssygdomme, specielt blodpropper, men de er langt mere stabile end naturligt PGI₂ i opløsning, og de er derfor, selv om de har en svagere biologisk virkning end PGI₂, væsentlig bedre som aktive bestanddele i farmaceutiske præparater, fordi de sikrer en ensartet indgivet dosis uden risiko for sønderdeling med påfølgende nedsat aktivitet.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte optisk aktive eller racemisk 7-oxo-PGI₂-derivater med den almene formel I



hvor Q betyder hydrogen, en farmakologisk acceptabel kation eller lavere alkyl, X betyder cis- eller trans-CH=CH-, -C≡C- eller -CH₂-CH₂-, R¹³ betyder hydrogen eller C₁₋₄-alkanoyl eller tetrahydropyran-2-yl, R⁴ betyder hydrogen eller lavere alkyl i α- eller β-sterisk stilling, R¹ og R² betyder hydrogen eller lavere alkyl, Y betyder methylen eller oxygen, og R³ betyder lavere alkyl eller phenyl.

Den her omhandlede analogifremgangsmåde er karakteriseret ved de i den kendtegnende del af krav 1 angivne foranstaltninger.

De hidtil ukendte biologisk aktive forbindelser med den almene formel I kan betragtes som stabiliserede analoge af det yderst potente PGI₂ af naturlig oprindelse. PGI₂ (prostacyclin) er første gang omtalt i Nature 263, 663 (1976). PGI₂ er et af de mest værdifulde led i arachidonsyrestofskiftet, idet det er aktivt i en meget lille mængde. Den vigtigste farmakologiske egenskaber hos forbindelsen er dens anti-aggregerende og hypotensive aktivitet. Endog nanogram af PGI₂ inhiberer aggregeringen af thrombocyter og opløser de allerede aggregerede thromber. På grund af dets enestående farmakologiske aktivitet kan PGI₂ blive et ene-

stående lægemiddel ved behandlingen af vort århundredes sygdom, thrombosis og abnorm haemostasis. Adskillige artikler er blevet offentliggjort om den kliniske anvendelse af stoffet.

5 Det vigtigste problem ved anvendelsen af PGI_2 som lægemiddel er stoffets ustabilitet. I et surt eller neutralt medium sønderdeles det øjeblikkeligt til 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, idet det er i ligevægt med hemiketalformen deraf. PGI_2 indeholder en meget reaktiv enol-ether strukturel enhed, idet det straks
10 omsættes med en ekstern eller intern protonkilde. PGI_2 i form af en fri syre er således instabil, og derfor anvendes dets salte og estere i kliniske og farmakologiske forsøg.

Opfindelsen angår fremstillingen af sådanne hidtil ukendte stabile PGI_2 -analoge, som ikke udviser den instabile
15 karakter af naturligt PGI_2 , som forhindrer dets farmaceutiske anvendelse, men som bevarer den terapeutiske, hovedsageligt thrombocyt-aggregering-inhiberende og thrombolytiske aktivitet af PGI_2 .

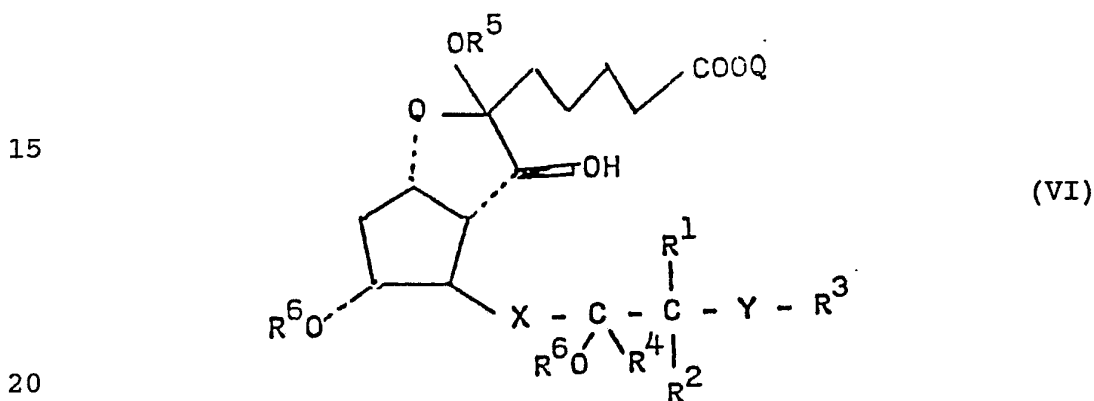
Det har nu vist sig, at de hidtil ukendte, optisk
20 aktive eller racemiske 7-oxo- PGI_2 -derivater med den almene formel I er mere stabile end de kendte PGI_2 -derivater og er i besiddelse af en værdifuld PGI_2 -terapeutisk aktivitet.

I definitionen af Q i formel I kan den farmakologisk acceptable kation betyde en organisk eller uorganisk kation,
25 som ikke udviser nogen toksisk virkning i den anvendte mængde. Som uorganiske kationer kan anvendes ioner af alkalimetaller, såsom natrium, kalium, eller jordalkalimetaller, såsom calcium eller magnesium.

Som egnede kationer kan nævnes den usubstituerede
30 ammoniumion eller ammoniumionen substitueret med organiske grupper, fortrinsvis med alkylgrupper. Substituenterne på de substituerede ammoniumioner kan bære yderligere substituent, såsom hydroxygrupper eller aminogru-
per, for at udøve en gunstig virkning på opløseligheds- og krystallisations-
35 egenskaberne hos saltene. F.eks. kan nævnes tris-hydroxymethyl-ammoniumionen.

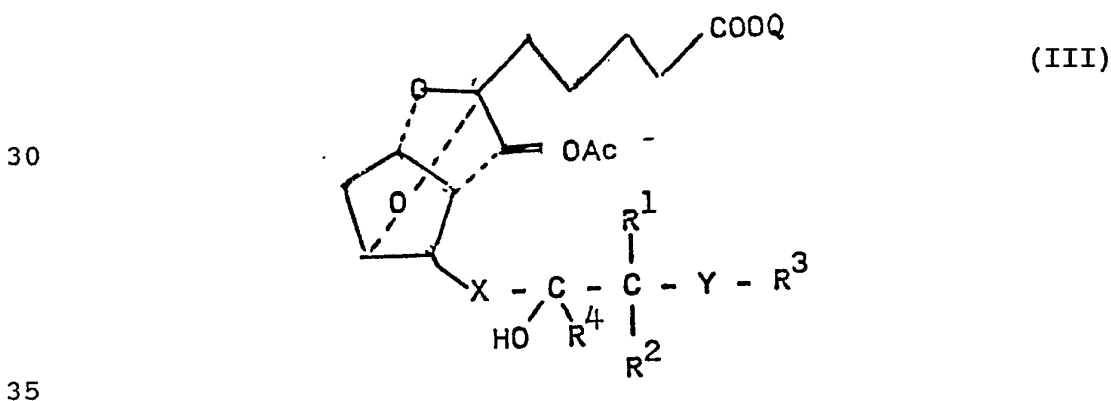
De ligekædede og forgrenede lavere alkylgrupper kan indeholde 1-6 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, n- og isopropyl, n-, sek.-, tert. og iso-butyl og forskellige pentyl- og hexylgrupper. De mest foretrukne repræsentanter indeholder 1-4 carbonatomer.

De R⁶-hydroxy-blokerende grupper er velkendte i prostaglandinkemien. De blokerende grupper for hydroxylgruppen kan indføres og spaltes ved i og for sig kendte metoder. Hydroxygrupperne bør blokeres for at oxidere hydroxygruppen selektivt i 7-stilling ved oxidering af forbindelser med den almene formel VI



Blokeringsgrupperne kan elimineres efter det sidste elimineringsstrin eller efter oxidation.

Forbindelserne med den almene formel I fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel III



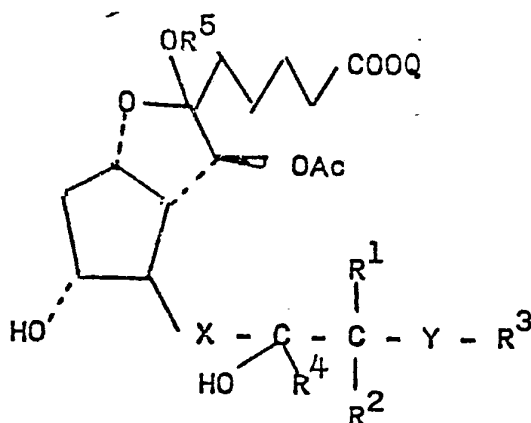
som udgangsmaterialer, hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y og Q har de ovenfor angivne betydninger, og Ac betyder acetyl. Forbindelserne med den almene formel III er kendte (J. Am. Chem. Soc. 100, 6756 (1978)) eller kan fremstilles ud fra tilsvarende udgangsmaterialer ved den i det ovenfor angivne literatursted beskrevne metode.

I første trin af fremgangsmåden omsættes forbindelser med den almene formel III med en lavere aliphatisk alkohol, fortrinsvis methanol, i nærværelse af en syrekatalysator i spormængder ved en temperatur i området fra -78°C til $+25^{\circ}\text{C}$. Som syrekatalysator foretrækkes mineralsyrer, sulfonsyrer eller Lewissyre. Især foretrækkes bortrifluoridetherat.

Isomere ketaler med den almene formel IV

15

20



(IV)

hvor R^5 betyder lavere alkyl, opnået ved den angivne omsætning, omsættes derefter i form af deres blandinger i et vilkårligt forhold eller efter adskillelse ved chromatografi.

For at gennemføre en selektiv deacylering af 7-acetoxigruppen og en selektiv oxidation af den opnåede hydroxylgruppe blokeres derefter de frie hydroxylgrupper i den opnåede forbindelse med den almene formel IV midlertidigt i et basisk eller alkalisk medium med stabile blokeringsgrupper.

Ved fremgangsmåden bringes forbindelser med den almene formel IV til omsætning med

a) silyleringsmidler med den almene formel VII



hvor R^7 , R^8 og R^9 har samme eller forskellige betydninger og kan betyde ligekædede eller forgrenede alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, eller

b) enolethere med den almene formel VIII



hvor R^{10} og R^{11} betyder ens eller forskellige substituerter valgt blandt hydrogen og methyl, og R^{12} betyder methyl eller ethyl, eller

c) 3,4-dihydro-2H-pyran.

Som silyleringsmidler med den almene formel VII kan anvendes trialkyl-chlor-silaner, såsom dimethyl-tert.butyl-chlor-silan eller trimethyl-chlor-silan. Dimethyl-tert.butyl-chlor-silan anvendes fortrinsvis i aprotiske opløsningsmidler, fortrinsvis i dimethylformamid, i nærværelse af katalysatorer, især imidazol, og trimethyl-chlorsilan kan anvendes i pyridin eller i aprotiske opløsningsmidler i nærværelse af tertiære aminer. Reaktionstemperaturen kan variere inden for et stort område, fortrinsvis mellem -20°C og $+60^\circ\text{C}$.

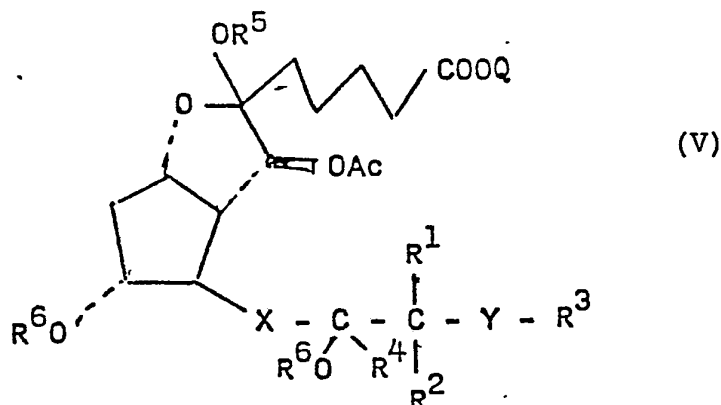
Som enolethere med den almene formel VIII kan fortrinsvis anvendes ethyl-vinyl-ether eller isopropenyl-methyl-ether i aprotiske opløsningsmidler, fortrinsvis i dichlormethan, i nærværelse af en katalytisk syremængde. Som egnede katalysatorer kan nævnes mineralsyrer, phosphoryl-chlorid, sulfonsyrer, fortrinsvis p-toluen-sulfonsyre. Reaktionstemperaturen kan variere inden for et stort område fra -78°C til $+50^\circ\text{C}$.

Der kan gås frem på samme måde med 3,4-dihydro-2H-pyran som angivet for enolethere med den almene formel VIII.

Forbindelsen med den almene formel V

6

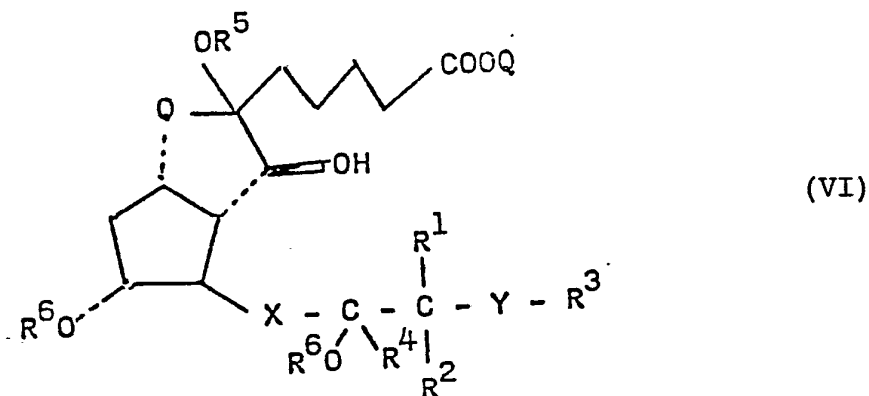
5



10

opnået ved de ovenfor nævnte omsætninger og indeholdende en blokeret hydroxylgruppe, hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y , Ac og Q har de ovenfor angivne betydninger, og R^6 betyder en silylgruppe med formelen $R^7R^8R^9Si$, en α -alkoxyalkylgruppe med formelen $R^{11}-CH_2-\overset{|}{C}R^{10}-O-R^{12}$ eller en tetrahydropyran-2-yl-gruppe, hvori R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} og R^{12} har de ovenfor angivne betydninger, hydrolyseres derefter i et basisk medium til tilvejebringelse af forbindelser med den almene formel VI

20



25

Hydrolysen af acetylgruppen gennemføres i lavere alkanoler, fortrinsvis i methanol, under anvendelse af svage baser, fortrinsvis kaliumcarbonat eller vandige opløsninger af alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroxider. I sidstnævnte tilfælde må de fra reaktionsblandingen isolerede carboxylsyrer atter omdannes til lavere alkylestere, fortrinsvis til methylestere, under anvendelse af især en diazoalkan.

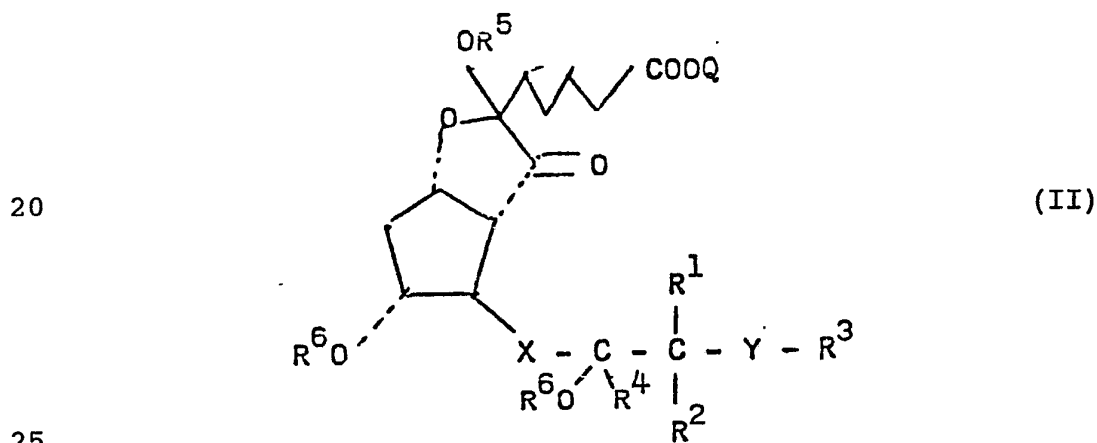
30

35

Reaktionstemperaturen ligger i området fra 0°C til kogepunktet for de anvendte opløsningsmidler. Omsætningen gennemføres hensigtsmæssigt ved stuetemperatur. En længere reaktionstid og en stærkere basisk blanding kan resultere i, at alkyl repræsenteret af R⁵ også erstattes af hydrogen.

Hydroxylgruppen i forbindelse med den almene formel VI indeholdende hydrogen eller lavere alkyl som R⁵ oxideres derefter med et hvilket som helst oxidationsmiddel, der er i stand til at oxidere en sekundær hydroxylgruppe til en oxogruppe, såsom Jones-reaktant, Collins-reaktant, thioanisol-chlorkompleks eller pyridiniumchlorchromat, i aprotiske opløsningsmidler, fortrinsvis i chlorerede carbonhydrider. Reaktionstemperaturen kan variere inden for området -40°C til +50°C.

Substituenterne i 7-oxo-derivater med formel II



opnået i den ovenfor beskrevne oxidation har samme betydninger som angivet for forbindelserne med formel VI.

Oxidationen kan også gennemføres med forbindelser med den almene formel VI, hvori R⁵ betyder hydrogen. I dette tilfælde oxideres den sekundære hydroxygruppe selektivt, og således opnås hemiketalderivater med den almene formel II, som indeholder hydrogen for R⁵.

Blokerende grupper R⁶ i de opnåede forbindelser med den almene formel II kan derefter eventuelt fraspaltes, og de frie hydroxylgrupper kan også acyleres med en alkanoylgruppe med 1-4 carbonatomer. I den sidste elimineringsreak-

tion kan man anvende begge forbindelser med den almene formel II indeholdende frie hydroxylgrupper og R^6 -blokerede eller acylerede hydroxylgrupper.

7-Oxo-PGI₂-derivater med den almene formel I opnås
5 fra 7-oxo-derivater med den almene formel II ved eliminerings af R^5 -OH fra de nævnte forbindelser.

Forbindelser med den almene formel I indeholdende hydrogen som R^{13} kan fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel II indeholdende lavere alkyl som R^5 og
10 hydrogen som R^6 ved eliminerings af alkoholen med formel R^5 -OH. Elimineringen af alkoholen gennemføres ved opvarmning i forskellige dipolære aprotiske opløsningsmidler, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller hexamethyl-phosphorsyretriamid.

15 Reaktionsstemperaturen kan være i området fra 70°C til 180°C. Elimineringen kan accelereres ved anvendelse af substanser, der fremmer elimineringen af alkohol, såsom C_{1-4} -alkanhydrid, benzen og toluen. Når der anvendes syreanhydrid, kan der også dannes forbindelser med den almene
20 formel I indeholdende acyl for R^{13} , hvilke acylgrupper kan elimineres ved basekatalyseret alkoholyse. Forbindelser med den almene formel I indeholdende lavere alkyl for Q kan isoleres efter rensning, f.eks. ved søjlechromatografi.

Forbindelser med den almene formel I med en hydroxyl-
25 blokerende gruppe R^6 for R^{13} kan fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel II, hvori R^5 betyder en lavere alkylgruppe, ved elimineringsomsætning som beskrevet ovenfor. Forbindelser med den almene formel I med en blokeringsgruppe R^6 som R^{13} kan isoleres efter rensning ved søjlechromatografi, og blokeringsgrupperne kan eventuelt fraspaltes, hvorved
30 produkterne omdannes til forbindelser med den almene formel I med hydrogen som R^{13} . De trialkyl-silyl-blokerende grupper kan fortrinsvis fjernes med tetrabutyl-ammoniumfluorid i opløsningsmidler af ethertypen, især i tetrahydrofuran, ved
35 en temperatur på -20°C til +50°C, fortrinsvis ved stuetemperatur.

7-Oxo-PGI₂-derivater med den almene formel I kan også fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel II indeholdende hydrogen som R⁵ ved eliminering af vand. Elimineringen kan foretages ved azeotrop destillation i aromatiske carbonhydrider i nærværelse af vandbindende midler. Efter fjernelse af blokeringsgrupperne kan forbindelser med den almene formel I indeholdende lavere alkyl som Q og hydrogen som R¹³ renses, f.eks. ved chromatografi.

Forbindelser med den almene formel I indeholdende en pharmakologisk acceptabel kation som Q kan opnås fra de tilsvarende estere med den almene formel I med en C₁₋₄-alkylgruppe som Q ved vandig alkalisk hydrolyse. Som hydrolyserende midler kan anvendes vandige opløsninger af alkalimetall- og jordalkalimetallhydroxider ved en temperatur i området fra 0°C til 100°C, og saltene isoleres f.eks. efter lyophilisering. Carboxylsyrerne kan frigøres fra vandige opløsninger af saltene ved omhyggelig acidificering, og syrerne kan omdannes til yderligere salte ved at opløse dem i organiske opløsningsmidler og ved at omsætte dem med aliphatiske og aromatiske aminer.

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I udviser ligesom det naturlige PGI₂ en thrombocyt-aggregering-inhiberende og thrombolytisk aktivitet. De kan anvendes ved behandling af astma, myocardiell infarkt, thrombosis, ulcer, vaskuløse forstyrrelser hos pattedyr, især hos mennesker.

Pharmaceutiske præparater, der som aktiv bestanddel indeholder 7-oxo-PGI₂-derivater med den almene formel I, kan anvendes til fremme af thrombolysen af allerede påvist thrombosis og til forhindring af dannelsen af en sådan thrombe. Den profylaktiske aktivitet er af stor betydning i konservering af blod, perfusion af organer, væv og i elimineringen af thrombusfaren efter operationer.

ID₅₀-koncentrationer i tilfælde af aggregering fremkaldt med ADP og collagen i plasma beriget med thrombocyter (PRB) isoleret fra humanblod er angivet nedenfor. Til sammen-

ligning angives ID₅₀-koncentrationsværdier opnået med PGI₂-natriumsalt under de samme forsøgsbetingelser.

Thrombocyt-aggregering-inhiberende aktivitet:

ID₅₀ (ng/ml)

5

Substans, som fremkalder aggregering	ADP	Collagen
Natriumsalt af PGI ₂	1-2	1-2
Natriumsalt af 7-oxo-PGI ₂	15	80
7-Oxo-PGI ₂ -methylester	100-200	50

10

Det er bemærkelsesværdigt, at den mave-funduskontraherende aktivitet er 0,1 gange aktiviteten af PGI₂.

De ovenfor angivne data viser, at den thrombocyt-aggregering-inhiberende aktivitet af de her omhandlede forbindelser er mindre effektiv end det er tilfældet med det naturlige PGI₂, men på grund af stabiliteten af de her omhandlede forbindelser i opløsning og på grund af den ovenfor påviste høje aktivitet er forbindelserne særligt anvendelige som aktive bestanddele i pharmaceutiske præparater. Dosen af 7-oxo-PGI₂-derivater med den almene formel I er i området fra 100 ng til 100 mg pr. dag afhængig af den ønskede effektivitet, af indgivelsesmåde og af sensitiviteten af den person, det dyr, organ eller væv, der skal behandles.

I tilfælde af fortsat infusion er en daglig dosi på 1-10 mg almindeligvis tilstrækkelig. Den individuelle dosis kan uden vanskeligheder bestemmes af en læge på basis af intensiteten af patientens reaktion.

Forbindelser med den almene formel I kan anvendes i sædvanlige pharmaceutiske formuleringer, såsom væske, faststof, semi-faststof, pasta eller salve. Som flydende præparater kan nævnes opløsninger, emulsioner af injicerbare opløsninger, infusionsopløsninger og drops og som faste præparater tabletter, kapsler, store piller, dragéer, pulvere eller pulverglas. Præparaterne kan indeholde de sædvanligvis anvendte fyldstoffer, fortyndingsmidler, additiver, der over indflydelse på det osmotiske tryk og pH-værdi, smags-

og aromastoffer, smøremidler, fugtemidler eller midler, som forhaler opløsning.

De yderligere enkeltheder ved opfindelsen angives i de følgende eksempler.

5

Fremstilling af mellemprodukter med formel II.

Eksempel 1

7 β -Acetoxy-6-keto-PGF_{1 α} -methyl-ester-methyl-ketal

10 (Formel IV, hvori R⁵ og Q betyder methyl, R¹, R² betyder hydrogen, X betyder trans-vinyl, R⁴ betyder hydrogen i β -sterisk stilling, Y betyder methylen, og R³ betyder propyl).

15 1 g af en forbindelse med den almene formel III, hvori substituenterne har samme betydning som for slutproduktet, opløses i 10 ml methanol, og bortrifluoridetherat sættes til opløsningen i katalytisk mængde. Reaktionsblandingen omrøres i 20 minutter. Efter tilsætning af en lille mængde fast natriumhydrogencarbonat destilleres methanol fra i
20 vakuum, og remanensen opløses i ethylacetat. Ethylacetatopløsningen vaskes derpå med vand og mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat, filtreres, og opløsningsmidlet destilleres fra. Den resterende olie elueres på 120 g silicagel med ethylacetat, og således opnås
25 240 mg (22%) oxo-methyl-ketal og 680 mg (63%) endo-methyl-ketal i form af en farveløs olie.

exo-IV: R_f = 0,31 fremkaldsesmiddel: ethylacetat

$\delta^1\text{H NMR}$ 3,64 (3H, COOCH₃), 3,24 (3H, OCH₃)

Endo-IV: R_f = 0,26 fremkaldsesmiddel: ethylacetat

30 $\delta^1\text{H NMR}$ 3,57 (3H, COOCH₃), 3,14 (3H, OCH₃)

Eksempel 2

7 β -Acetoxy-6-keto-PGF_{1 α} -methylester-methyl-ketal-11,15-bis-(tert.butyl-dimethyl-silyl)-ether.

35 (Formel V, hvori R⁶ betyder tert.butyl-dimethyl-silyl, og de andre substituenten har samme betydning som i eksempel

1).

700 mg (1,52 mmol) methyl-ketal med formel IV opnået ifølge eksempel 1 opløses i 1,4 ml vandfrit dimethylformamid, og 517 mg (7,6 mmol) imidazol og 552 mg (3,6 mmol) tert.butyl-dimethyl-chlor-silan sættes til opløsningen. Reaktionsblandingens omrøres i 4 timer ved 35-40°C og hældes på 30 ml vand. Den vandige opløsning ekstraheres med 3 x 50 ml dichlormethan, og de kombinerede dichlormethanekstrakter vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres med vandfrit natriumsulfat, filtreres, og opløsningsmidlet destilleres fra. Den resterende olie chromatograferes på 120 g silicagel med en 8:1-blanding af hexan og ethylacetat. Således opnås 788 mg (75%) af ovennævnte produkt i form af en farveløs olie. R_f : 0,42 fremkaldt med en 7:1-blanding af hexan og ethylacetat.

$\delta^1\text{H}$ NMR: 2,05 (3H, OAc), 0,88 (6H, tert.butyl).

Eksempel 3

7 β -Hydroxy-6-keto-PGF_{1 α} -methylester-methyl-ketal-11,15-bis-(tert.butyl-dimethyl-silyl)-ether.

(Formel VI, hvori substituenterne har de i eksempel 2 angivne betydninger).

200 mg (0,29 mmol) silylether med den almene formel V ifølge eksempel 2 opløses i 2 ml methanol, og en katalytisk mængde frisk kalcineret kaliumcarbonat sættes til opløsningen. Reaktionsblandingen omrøres i én time ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet destilleres fra i vakuum, remanensen opløses i ethylacetat, vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat, filtreres, og opløsningsmidlet afdrives. Den resterende olie chromatograferes på 20 g silicagel og elueres med en 4:1-blanding af hexan og ethylacetat. Således opnås 150 mg (80%) af ovennævnte forbindelse i form af en farveløs olie. R_f : 0,5 fremkaldelsesmiddel: 4:1-blanding af hexan og ethylacetat.

IR (film) 3350 cm^{-1} (OH).

Eksempel 4

7 β -Hydroxy-6-keto-PGF_{1 α} -methylester-hemiketal-11,15-bis-(tert.butyl-dimethyl-silyl)-ether.

(Formel VI, hvori R⁵ = hydrogen, de andre substituent-
5 ter har samme betydninger som i eksempel 2).

200 mg (0,29 mmol) silylether ifølge eksempel 2 med
den almene formel V opløses i 2 ml methanol, og der tilsættes
50 mg frisk calcineret kaliumcarbonat. Reaktionsblandingen
omrøres ved stuetemperatur i 48 timer. Reaktionsblandingen
10 oparbejdes yderligere ifølge eksempel 3. Det rå produkt
chromatograferes på 20 g silicagel med en 2:1-blanding af
ehxan og ethylacetat. Der opnås således 113 mg (60%) af
ovennevnte forbindelse i form af en farveløs olie. R_f: 0,1
fremkaldt med 4:1-blanding af hexan og ethylacetat.
15 $\delta^1\text{H}$ NMR: 3,67 (3H, COOCH₃).

Eksempel 5

7-Oxo-6-keto-PGF_{1 α} -methylester-methylketal-11,15-bis-(tert.-
butyl-dimethyl-silyl)-ether.

20 (Formel II, hvori R⁵ betyder methyl, og de andre
substituentter har de i eksempel 2 angivne betydninger).

75 mg (0,11 mol) af en forbindelse med den almene
formel VI (produkt ifølge eksempel 3) opløses i 0,7 ml di-
chlormethan, og der sættes 63 mg (0,29 mmol) pyridinium-
25 chlorchromat til opløsningen.

Reaktionsblandingen behandles med natriumacetatpuffer,
hvorefter blandingen omrøres i 5 timer ved stuetemperatur.
Reaktionsblandingen filtreres, vaskes med dichlormethan, og
det kombinerede filtrat inddampes. Remanensen chromatografe-
30 res på 10 g silicagel ved eluering med en 12:1-blanding af
hexan og ethylacetat.

Der opnås således 56 mg (75%) af ovennevnte forbin-
delse i form af en farveløs olie.
R_f: 0,59 fremkaldt med en 7:1-blanding af hexan og ethylace-
35 tat.

IR (film): 1735 cm⁻¹ (C=O). 1000-1250 cm⁻¹ (O-C-O).

Eksempel 6

7-Oxo-6-keto-PGF_{1α}-methylester-hemiketal-11,15-bis-(tert.bu-tyl-dimethyl-silyl)-ether.

(Formel II, hvori R⁵ betyder hydrogen, og de andre substituent har de i eksempel 2 angivne betydninger).

50 mg (0,08 mol) silylether med formlen VI ifølge eksempel 4, hvori R⁵ betyder hydrogen, opløses i 0,5 ml dichlormethan, og der tilsættes 45 mg (0,21 mmol) pyridinium-chlorchromat. Reaktionsblandingen omrøres i 6 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen oparbejdes derpå ifølge eksempel 5, og råproduktet chromatograferes på 10 g silicagel og elueres med en 1:1-blanding af ethylacetat og hexan. Der opnås således 37 mg (75%) af ovennævnte forbindelse i form af en farveløs olie. R_f: 0,55 fremkaldt med en 1:1-blanding af ethylacetat og hexan.

IR (film): 3300 cm⁻¹ (OH), 1730⁻¹ (C=O).

Eksempel 7

20 7β-Acetoxy-6-keto-PGF_{1α}-methylester-methylketal-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yl)-ether.

(Formel V, hvori R⁶ betyder tetrahydropyran-2-yl, og de andre substituent har de i eksempel 1 angivne betydninger).

570 mg (1,24 mmol) af en forbindelse med formlen IV ifølge eksempel 1 opløses i 5 ml vandfri dichlormethan, og 1,13 ml (12,4 mmol) vandfri 3,4-dihydro-2H-pyran og en katalytisk mængde p-toluen-sulfonsyre tilsættes. Reaktionsblandingen omrøres i 10 minutter ved stuetemperatur, fortyndes med 50 ml ethylacetat, og ethylacetatopløsningen vaskes derpå med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, med vand og atter med mættet natriumchloridopløsning. Blandingen tørres over vandfrit natriumsulfat, filtreres, og opløsningsmidlet destilleres fra.

Der opnås således 831 mg (råprodukt) af ovennævnte produkt i form af en lysegul olie.

R_f: 0,53 fremkaldt af en 1:1-blanding af benzen og ethylace-

tat.

IR (film): 1740 cm^{-1} (C=O), $1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ (O-CH-O).

Den nævnte forbindelse fremstillet som beskrevet ovenfor kan omsættes i det næste reaktionstrin uden rensning.

5

Eksempel 8

7 β -Hydroxy-6-keto-PGF_{1 α} -methylester-methylketal-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yl)-ether.

(Formel VI, hvori substituenterne har de i eksempel 10 7 angivne betydninger).

831 mg (1,32 mmol) af en forbindelse med formel V opnået ifølge eksempel 7 opløses i 8 ml methanol, og frisk calcineret kaliumcarbonat i en katalytisk mængde sættes til opløsningen. Reaktionsblandingen omrøres i én time ved stue-
15 temperatur og oparbejdes ifølge eksempel 3. Den resterende olie chromatograferes med en 1:1-blanding af benzen og ethylacetat på 40 g silicagel. Der opnås således 471 mg (65%) af det ovenfor nævnte produkt i form af en farveløs olie.

R_f: 0,35 fremkaldt med en 1:1-blanding af benzen og ethyl-
20 acetat.

IR (film): 3350 cm^{-1} (OH), 1735 cm^{-1} (C=O).
 $1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ (O-CH-O).

Eksempel 9

25 7-Oxo-6-keto-PGF_{1 α} -methylester-methylketal-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yl)-ether.

(Formel II, hvori substituenterne har de i eksempel 7 angivne betydninger).

344 mg (0,59 mmol) af en forbindelse med formlen VI
30 opnået ifølge eksempel 8 opløses i 3,5 ml dichlormethan, og 254 mg (1,18 mmol) pyridiniumchlorchromat sættes til opløsningen. Reaktionsblandingen behandles med natriumacetatpuffer, hvorefter reaktionsblandingen omrøres i 5 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen oparbejdes som beskrevet
35 i eksempel 5. Råproduktet chromatograferes på 30 g silicagel med 1:1-blanding af benzen og ethylacetat.

Der opnås 275 mg (80%) af ovennævnte forbindelse i form af en farveløs olie.

R_f: 0,57 fremkaldt med en 1:1-blanding af benzen og ethylacetat.

5 IR (film): 1730-1740 cm⁻¹ (C=O), 1000-1200 cm⁻¹ (O-CH-O).

Eksempel 10

7-Oxo-6-keto-PGF_{1α}-methylester-methylketal.

(Formel II, hvori R⁶ betyder hydrogen, og de andre
10 substituenten har de i eksempel 1 beskrevne betydninger).

194 mg (0,33 mmol) methylketal med formel II ifølge eksempel 9, hvori R⁶ betyder tetrahydropyranyl, og de andre substituenten har de for ovennævnte produkt angivne betydninger, opløses i 10 ml methanol, og en katalytisk mængde
15 p-toluen-sulfonsyre sættes til reaktionsblandingen. Opløsningen omrøres i én time ved stuetemperatur, og opløsningsmidlet destilleres fra i vakuum. Remanensen opløses i ethylacetat, ethylacetatopløsningen vaskes derpå med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, med vand og med mættet vandig
20 natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat, filtreres, og opløsningsmidlet destilleres fra.

Den resterende olie chromatograferes på 15 g silicagel med en 2:1-blanding af benzen og ethylacetat. Der opnås således 117 mg (85%) af den nævnte forbindelse i form af en
25 farveløs olie.

R_f: 0,34 fremkaldt med ethylacetat.

δ¹H NMR (CDCl₃): 3,67 (COOCH₃), 3,17 (OCH₃)

IR (film): 3350 cm⁻¹ (OH), 1735 cm⁻¹ (C=O).

Ved anvendelse af de tilsvarende substituerede udgangsmaterialer med formlen III kan følgende mellemprodukter
30 med den almene formel II fremstilles ifølge de i eksempel 1-10 beskrevne fremgangsmåder:

hemiketal af 7-oxo-6-keto-16-methyl-PGF_{1α}-methyl-, ethyl-, propyl- og butylestere og methyl-, ethyl-, propyl- og butyl-

35 ketalen deraf,

hemiketal af 7-oxo-6-keto-16,16-dimethyl-PGF_{1α}-methyl-,

- ethyl-, propyl- og butylester og methyl-, ethyl-, propyl- og butylketal deraf,
 hemiketal af 7-oxo-6-keto-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF_{1α}-methyl-, ethyl-, propyl- og butylester og methyl-,
 5 ethyl-, propyl- og butylketal deraf,
 hemiketal af 7-oxo-6-keto-20-methyl-PGF_{1α}-methyl-, ethyl-, propyl- og butylester og methyl-, ethyl-, propyl- og butylketal deraf,
 hemiketal af 7-oxo-keto-13,14-didehydro-PGF_{1α}-methyl-, e-
 10 thyl-, propyl- og butylester og methyl-, ethyl-, propyl- og butylketal deraf,
 hemiketal af 7-oxo-6-keto-15-methyl-PGF_{1α}-methyl-, ethyl-, propyl- og butylester og methyl-, ethyl-, propyl- og butylketal deraf,
 15 hemiketal af 7-oxo-6-keto-15-epi-PGF_{1α}-methyl-, ethyl-, propyl- og butylester og methyl-, ethyl-, propyl- og butylketal deraf,
 hemiketal af 7-oxo-6-keto-15-epi-16,16-dimethyl-PGF_{1α}-methyl-, ethyl-, propyl- og butylester og methyl-, ethyl-,
 20 propyl- og butylketal deraf,
 hemiketal af 7-oxo-6-keto-15-epi-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF_{1α}-methyl-, ethyl-, propyl- og butylester og methyl-, ethyl-, propyl- og butylketal deraf,
 hemiketal af 7-oxo-6-keto-15-epi-20-methyl-PGF_{1α}-methyl-,
 25 ethyl-, propyl- og butylester og methyl-, ethyl-, propyl- og butylketal deraf.

Hvis blokeringsgrupperne i løbet af syntesen ikke spaltes ifølge eksempel 10, så opnås 11,15-bis-silyloxy-, 11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yl)- og 11,15-bis-(α-alkoxyalkyl)-derivater af de ovenfor nævnte forbindelser (R⁶ betyder silyl, tetrahydropyran-2-yl og α-alkoxyalkyl).

Udtrykket "epi-derivat" betyder et derivat, hvori carbonatomet i stillingen angivet ved tallet foran "epi" har en substituent af sterisk stilling, som er den modsatte af det tilsvarende carbonatom i det naturlige prostaglandin.

Fremstilling af slutprodukter med formel I.Eksempel 117-Oxo-PGI₂-methylester

- 5 (Formel I, hvori Q betyder methyl, R¹, R², R¹³ betyder hydrogen, X betyder trans-vinyl, R⁴ betyder β -hydrogen, Y betyder methylen, og R³ betyder propyl).

20 mg (0,31 mmol) af en forbindelse med den almene formel II ifølge eksempel 5, hvori R⁵ betyder methyl, R⁶ betyder dimethyl-tert.butyl-silyl, og de andre substituenten betyder de samme grupper som defineret for ovennævnte forbindelse, opløses i 5 ml hexamethylphosphorsyretriamid. Reaktionsblandingen omrøres i 3 timer ved 150-160°C og hældes i 18 ml vand. Det vandige lag ekstraheres med 3 x 15 ml ethylacetat, og den kombinerede ethylacetatekstrakt vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat, filtreres, og opløsningsmidlet destilleres fra. 250 mg af det resterende produkt opløses i 5 ml tetrahydrofuran, og efter tilsætning af 2 ækvivalenter tetrabutyl-ammoniumfluorid omrøres blandingen i 3 timer ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet destilleres fra i vakuum, og remanensen opløses i ethylacetat. Ethylacetatopløsningen vaskes med vand, mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat, filtreres, og opløsningsmidlet destilleres fra. Den resterende olie chromatograferes på 10 g silicagel med ethylacetat. Der opnås således 62 mg (50%) af ovennævnte forbindelse i form af en farveløs olie.

R_F: 0,44 fremkaldt af ethylacetat.

¹H NMR: δ 5,37 (1H, t, O-C=CH-), 3,76 (3H, s, -COOCH₃).

30

Eksempel 127-Oxo-PGI₂-methylester

- 200 mg (0,31 mmol) af en forbindelse med den almene formel II ifølge eksempel 6, hvori R⁵ betyder hydrogen, R⁶ betyder dimethyl-tert.butyl-silyl, og de andre substituenten er som angivet i eksempel 11, opløses i 30 ml vandfrit ben-

zen, og opløsningen opvarmes i 2 timer i en "Soxhlet"-ekstraktor indeholdende magnesiumsulfat. Det organiske lag vaskes med vand og mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres med vandfrit natriumsulfat, filtreres, og opløsningsmidlet destilleres fra. Det rå produkt behandles med 2 ækvivalenter tetrabutyl-ammoniumfluorid i tetrahydrofuran, og reaktionsblandingen oparbejdes derpå som beskrevet i eksempel 11. Produktet chromatograferes på 10 g silicagel, og som elueringsmiddel anvendes ethylacetat. Der opnås således 52 mg (45%) af ovennævnte produkt i form af en farveløs olie. Produktets fysiske konstanter er som angivet i eksempel 11.

Eksempel 13

7-Oxo-PGI₂-methylester

90 mg (0,215 mmol) 7-oxo-6-keto-PGF_{1α}-methyl-ester-methylketal ifølge eksempel 10 (formel II, hvori R⁵ betyder methyl, og R⁶ er hydrogen) opløses i 0,8 ml hexamethyl-phosphorsyre-triamid, og reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved 140-150°C. Blandingen oparbejdes ifølge eksempel 11. Den resterende olie chromatograferes på 10 g silicagel og elueres med ethylacetat. Der opnås således 40 mg (47%) af ovennævnte forbindelse i form af en farveløs olie. Produktets fysiske konstanter er som angivet i eksempel 11.

Eksempel 14

7-Oxo-PGI₂-methylester 11,15-diacetat

(Formel I, hvori R¹³ betyder acetyl, Q betyder methyl, R¹ og R² betyder hydrogen, R⁴ betyder β-hydrogen, X betyder trans-vinylen, og Y betyder methylen).

100 mg 7-oxo-6-keto-PGF_{1α}-methylester-methyl-ketal-11,15-diacetat opløses i 3 ml hexamethylphosphorsyre-triamid i nærværelse af 0,05 ml eddikesyreanhydrid, og opløsningen omrøres i 2 timer ved 80-100°C. Reaktionsblandingen oparbejdes yderligere ifølge eksempel 11. Det rå produkt chromatograferes på 15 g silicagel og elueres med en 1:1-blanding af ethylacetat og hexan.

Der opnås således 70 mg (70%) af ovennævnte forbindelse i form af en farveløs olie.

$R_f = 0,65$ fremkaldt med en 1:1-blanding af ethylacetat og hexan.

5

Eksempel 15

16,16-Dimethyl-7-oxo-PGI₂-methylester

(Formel I, hvori R¹ og R² betyder methyl, og de andre substituentter har de i eksempel 11 angivne betydninger).

10 90 mg (0,21 mmol) 16,16-dimethyl-7-oxo-6-keto-PGF_{1 α} -methylester-methyl-ketal, hvori R¹ og R² betyder methyl, opløses i 1 ml hexamethylphosphorsyre-triamid, og reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved 140-150°C.

Blandingen oparbejdes yderligere ifølge eksempel 13.

15 Der opnås således 50 mg (56%) af ovennævnte forbindelse i form af en farveløs olie.

$R_f = 0,52$ (i ethylacetat).

Eksempel 16

20 Natriumsalt af 7-oxo-PGI₂

(Formel I, hvori Q betyder natrium, og de andre substituentter har de i eksempel 11 angivne betydninger).

50 mg (0,13 mmol) 7-oxo-PGI₂-methylester opløses i 0,1 ml methanol, og der tilsættes 1,4 ml 0,1 N vandig natriumhydroxidopløsning. Når tilsætningen er tilendebragt, 25 omrøres reaktionsblandingen i 24 timer ved stuetemperatur. Opløsningen lyophiliseres. Der opnås således 55 mg af ovennævnte forbindelse i form af en hvid masse. $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ (c = 1, H₂O), R_f i benzen:dioxan:eddikesyre (20:10:10) = 0,35, 30 smp. 57-60°C.

Omsætningerne ifølge eksempel 11 til 16 gentages, idet der som udgangsmaterialer anvendes forbindelser med den almene formel II fremstillet ifølge eksempel 1 til 10. Følgende produkter opnås:

35 7-Oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGI₂-methylester (R_f i ethylacetat: 0,57),

- 7-oxo-16-methyl-PGI₂-methylester (R_f i ethylacetat: 0,49),
7-oxo-13,14-didehydro-PGI₂-methylester (R_f i ethylacetat:
0,47),
7-oxo-15-methyl-PGI₂-methylester (R_f i ethylacetat: 0,53),
5 7-oxo-15-epi-PGI₂-methylester (R_f i ethylacetat: 0,50),
7-oxo-15-epi-16,16-dimethyl-PGI₂-methylester (R_f i ethylacetat:
0,58),
7-oxo-15-epi-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGI₂-methylester
(R_f i ethylacetat: 0,63),
10 7-oxo-15-epi-20-methyl-PGI₂-methylester (R_f i ethylacetat:
0,55).

Frie syrer kan fremstilles ved forsæbning som angivet
i eksempel 16 fra et alkalimetalsalt, såsom natriumsalt,
ved acidificering af den vandige opløsning deraf med en
15 stærk organisk eller uorganisk syre. Den frie syre bundfælder
fra opløsningen.

Eksempel 17

Dette eksempel indeholder resultater fra yderligere
20 afprøvninger af forbindelser med formel I.

1. Farmakologiske data.

- a). Aktivitet af 11,15-diacetyl-PGI₂-ethylester på blod-
pladeaggregering (afhængigt af medikamentets inkuba-
25 tionstid med blodpladen).

Ved en koncentration på 20 $\mu\text{g/ml}$ kan der i løbet af
en inkubationstid på 1 minut opnås en inhibering på 68%,
før det aggregogene middel tilsættes. Ved en koncentration
30 på 0,5-5 $\mu\text{g/ml}$ ved en inkubationstid på 5-10 minutter kan
der opnås en inhibering på 35-100%.

	Koncentration	Inkubationsperiode	Inhibering
	0,25 $\mu\text{g/ml}$	5 minutter	100%
	0,05 $\mu\text{g/ml}$	10 minutter	100%
5	0,025 $\mu\text{g/ml}$	10 minutter	30%
	0,025 $\mu\text{g/ml}$	30 minutter	52%

På basis af dette forsøg kan forsøgsforbindelsen
 10 betragtes som et medikamentforstadium.

b). Aggregeringsinhiberende aktivitet af 7-oxo-PGI₂-me-
 thylester-11,15-diacetat (forbindelse fra eksempel
 14).

15

Også denne forbindelse kan betragtes som et medika-
 mentforstadium, fordi den deacetyleres af esteraser, afhæn-
 gigt af inkubationstiden. Forsøget udføres med blodplasma,
 og aktiviteten af den dannede, deacetylerede forbindelse
 20 måles kontinuerligt.

Tid	LD ₅₀	
	Kaninblod	Menneskeblod
0 minutter	500 $\mu\text{g/ml}$	40-50 $\mu\text{g/ml}$
25 5 minutter	100 $\mu\text{g/ml}$	500 $\mu\text{g/ml}$
10 minutter	15 $\mu\text{g/ml}$	100 $\mu\text{g/ml}$

LD₅₀ er den dosis, som bevirker en inhibering af
 30 aggregeringen på 50% i kanin- og menneskeblodprøven behandlet
 med ADP efter det angivne tidsrum.

Det vil ses, at styrken af aktiviteten vokser signi-
 fikant i afhængighed af inkubationstiden.

Når de to forsøg sammenlignes, vil det ses, at beskyt-
 35 telsesgrupperne i forbindelsen med formel I fremstillet
 ifølge opfindelsen kun medfører et ringe fald i den antiag-

gregerende aktivitet af det naturligt forekommende PGI_2 .

c). Anvendelse af andre beskyttelsesgrupper.

- 5 Ud fra et kemisk synspunkt kan beskyttelsesgrupperne α -alkoxyalkyl og tetrahydropyranyl betragtes som ækvivalente, og begge typer kan anvendes.

2. Stabilitet.

- 10 I. Der gennemføres sammenligningsforsøg for at vise stabiliteten og den antiaggregerende aktivitet af PGI_2 og 7-oxo- PGI_2 fremstillet ifølge opfindelsen. Begge forbindelser foreligger i form af deres Na-salt ved forsøget.

- 15 a). Stabilitetsprøve. Den tid, som er nødvendig til, at forbindelsen mister 50% af sin aktivitet, måles ved en pH-værdi på 2 ved stuetemperatur.

- b). Antiaggregerende aktivitet. Den koncentration af
20 aktiv ingrediens, som bevirker en aggregeringsinhibering på 50%, måles på aggregering forårsaget af ADP i menneskeblod.

Forbindelse	IC_{50}	$T_{1/2}$
-------------	------------------	-----------

- | | | |
|-----------------------|-------------|------------|
| 25 PGI_2 | 1 ng/ml | 3 minutter |
| 7-Oxo- PGI_2 | 15-20 ng/ml | 96 timer |

- II. Forsøgene gennemføres med et 7-oxo- PGI_2 -ephedrinsalt, fordi natriumsaltet og esteren af forbindelsen ikke er kry-
30 stallinske, således at stabiliteten ikke kan efterprøves i fast form.

Ved de ovenfor omtalte afprøvninger er stabiliteten af natriumsaltet og esteren i opløsning praktisk taget den samme som stabiliteten af ephedrinsaltet.

Stabilitet af 7-oxo-PGI₂-ephedrinsalt.

a). Fast form:

Der kan ikke påvises nogen ændring i prøvens NMR-spektrum efter 13 døgn ved 74°C.

5

b). Opløsning:

Der kan ikke påvises nogen ændring ved NMR-metoden efter henstand i 13 døgn i en koncentreret D₂O-opløsning.

Der kan ved UV-metoden iagttages en nedgang i absorption på 2% efter henstand ved stuetemperatur i 13 døgn i en vandig opløsning med en koncentration på 10⁻⁴ mol/liter.

Under samme betingelser iagttages der en nedgang i absorption på 48% i 0,1N HCl og på 46% i 0,1N NaOH.

Ved en polarimetrisk metode kan der iagttages følgende ændringer i 1,1%'s vandig opløsning ved en temperatur på 25°C. Målingerne foretages ved Na-D-linien.

	Tid (timer)	Specifik drejning
20	0	+58,19° ± 0,6°
	4	+58,27° ± 0,4°
	24	+58,53° ± 0,5°
	72	+56,99° ± 0,3°

25

Derefter holdes opløsningen ved 60°C, og der opnås følgende resultater.

	Tid (timer)	Specifik drejning
30	0	+56,99° ± 0,3°
	6	+55,54° ± 0,3°
	13	+55,29° ± 0,4°
	18	+55,03° ± 0,5°

35

Sammenligning med 7-oxo-PGI₂-natriumsalt.

a). 7-Oxo-PGI₂ har god opløselighed, ligesom natriumsaltet af PGI₂, medens estrene er mindre opløselige.

b). Når 7-oxo-PGI₂-natriumsalt afprøves i vand ved UV-metoden, er $\lambda_{\max} = 289 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8200$). Der iagttages ingen ændring i 26 døgn under disse betingelser.

I en puffer med pH = 2, hvor PGI₂-natriumsaltet sonderdeles i løbet af nogle sekunder, er halveringstiden 96 timer.

10

Stabilitet af PGI₂-natriumsalt.

I fast tilstand kan der ved stuetemperatur iagttages en nedgang i aktivitet på basis af antiaggregeringsaktiviteten.

15 Halveringstiden for PGI₂-natriumsaltet er ca. 5 minutter i en neutral, vandig opløsning. Saltet kan ikke eksistere i et surt medium.

3. Toksicitet.

20 Ved afprøvningen for akut toksicitet indgives 7-oxo-PGI₂-ephedrinsaltet intravenøst til 6 CFLP-mus pr. dosis og pr. køn, hver især i et volumen på 1 ml/100 g. Iagttagelsestiden er 14 døgn, og LD₅₀ er 250 mg/kg for hunner og 400 mg/kg for hanner.

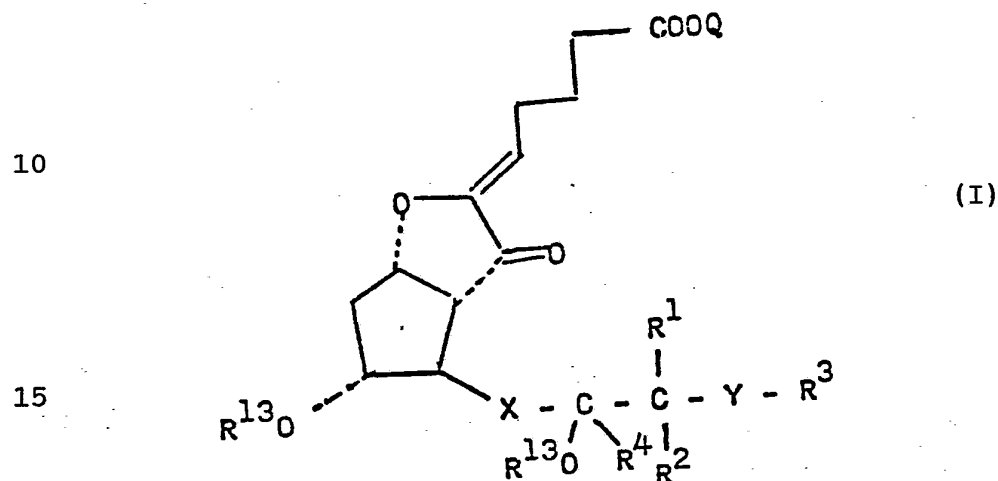
25 Af kliniske symptomer optræder hyperpnoe, toniske kramper og dyspnoe. Dødsårsagen er ødemer, og obduktion viser, at blodkoaguleringen er inhiberet.

Den farmakologiske og den forventede terapeutiske dosis er af størrelsesordenen μg , og LD₅₀-værdien er af størrelsesordenen mg. Denne forskel berettiger, at afprøvningen for akut toksicitet ikke fortsættes.

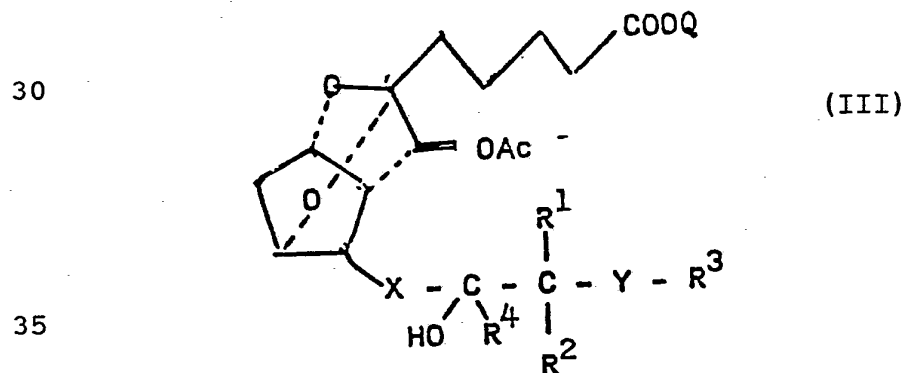
30

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive eller racemiske 7-oxo-PGI₂-derivater med den almene
5 formel



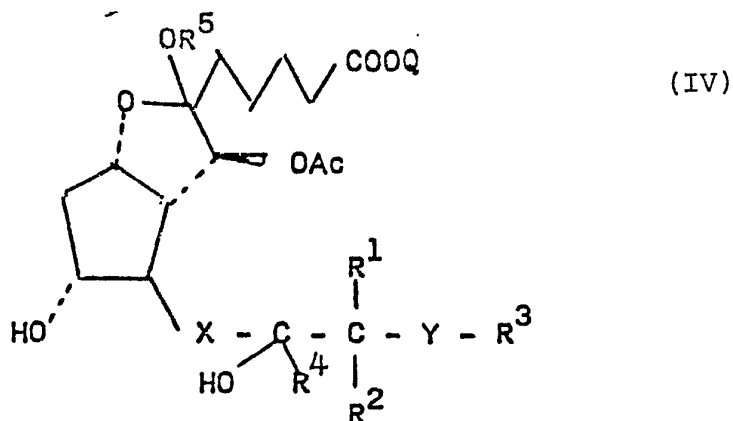
20 hvori Q betyder hydrogen, en farmakologisk acceptabel kation eller lavere alkyl, X betyder cis- eller trans-CH=CH- eller -C≡C- eller -CH₂-CH₂-, R¹³ betyder hydrogen eller C₁₋₄-alkanoyl eller tetrahydropyran-2-yl, R⁴ betyder hydrogen eller lavere alkyl i α- eller β-stilling, R¹ og R² betyder hydrogen
25 eller lavere alkyl, Y betyder methylen eller oxygen, og R³ betyder lavere alkyl eller phenyl, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel III



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y og Q har de ovenfor angivne betydninger, og Ac betyder acetyl, med en lavere alkanol i nærværelse af en katalytisk mængde syrekatalysator, og blokerer den opnåede ketal med den almene formel IV

5

10



15 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , Q og Ac har de ovenfor angivne betydninger, og R^5 betyder lavere alkyl, ved omsætning med et silyleringsmiddel med den almene formel VII

20



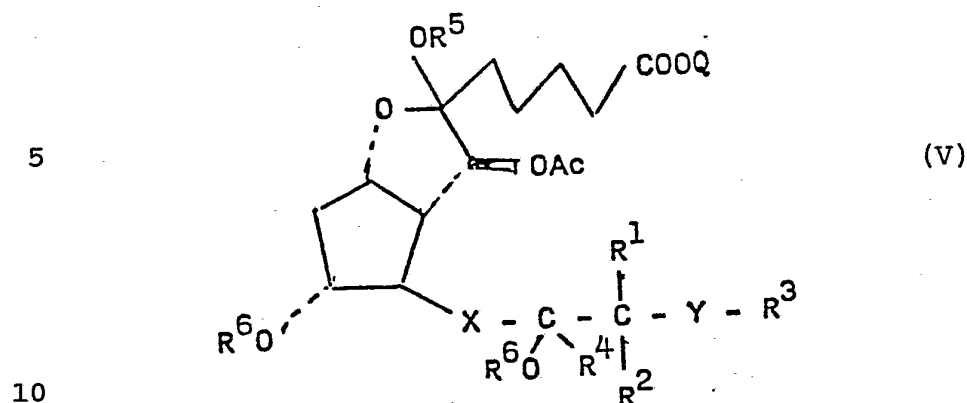
eller med en enolether med den almene formel VIII

25



30 hvor R^7 , R^8 og R^9 er ens eller forskellige og betyder C_{1-4} -ligekædet eller forgrenet alkyl, R^{10} og R^{11} er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller methyl, og R^{12} betyder methyl eller ethyl, eller med 3,4-dihydro-2H-pyran og derefter deacetylerer den opnåede, beskyttede ketal med den almene formel V

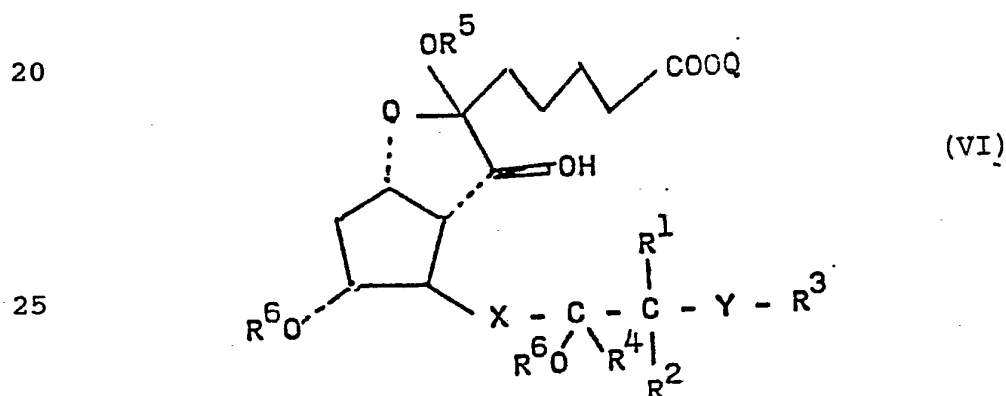
35



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y , Q og Ac har de ovenfor angivne betydninger, og R^6 betyder en silylgruppe med formelen

15 $R^7R^8R^9Si$ eller en α -alkoxy-alkylgruppe med formelen

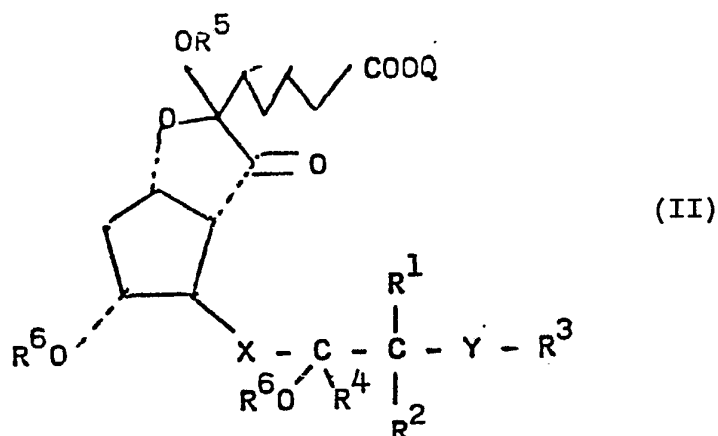
$R^{11}-CH_2-\overset{|}{C}R^{10}-O-R^{12}$ eller en tetrahydropyran-2-yl-gruppe, i et basisk medium, og oxiderer den opnåede, blokerede ketal med den almene formel VI



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X , Y og Q har de ovenfor angivne betydninger, i et aprotisk opløsningsmiddel, eventuelt efter

30 hydrolyse af gruppen R^5 til hydrogen, og derefter eliminerer gruppen R^5-OH fra det opnåede 7-oxo-derivat med den almene formel II

5



10

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X , Y og Q har de ovenfor angivne betydninger, og R^5 betyder hydrogen eller lavere alkyl, idet en fjernelse af blokerende silyl- eller α -alkoxyalkyl-grupper R^6 og en eventuel acylering af de frie hydroxygrupper med en C_1 - C_4 -alkanoylgruppe udføres før eller efter eliminerings af R^5OH , hvorefter man om ønsket omdanner en estergruppe $COOQ$ til den frie syre eller et salt eller en anden ester indenfor rammerne af betydningen af Q .

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet gennem det ved, at omsætningen af forbindelserne med den almene formel III, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , Q og Ac har de i krav 1 angivne betydninger, og en lavere alkanol gennemføres under anvendelse af bortrifluoridetherat som en syrekatalysator.

25 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet gennem det ved, at ketalen med den almene formel IV, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , Q og Ac har de i krav 1 angivne betydninger, og R^5 betyder lavere alkyl, blokeres ved omsætning med tert.-butyl-dimethylchlorsilan.

30 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet gennem det ved, at ketalen med den almene formel IV, blokeres ved omsætning med 3,4-dihydro-2H-pyran.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet gennem det ved, at deacetyleringen af forbindelserne med den almene formel V, hvor substituentene har de i krav 1 angivne betydninger, gennemføres med kaliumcarbonat.

35

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at ketalen med en almene formel VI, hvori substi-
tuenterne har de i krav 1 angivne betydninger, oxideres med
pyridiniumchlorchromat.

5 7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved at gruppen R^5-OH , hvori R^5 betyder lavere alkyl,
elimineres fra 7-oxo-derivatet med den almene formel II,
hvor i substituenterne har de i krav 1 angivne betydninger,
ved opvarmning i hexamethyl-phosphorsyre-triamid.

10 8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g-
n e t ved, at opvarmningen udføres ved 80-160°C.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at der fraspaltes vand fra 7-oxo-derivatet med
den almene formel II, hvori R^5 betyder hydrogen, og de andre
15 substituent har de ovenfor angivne betydninger, ved azeo-
trop destillation.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 9, k e n d e t e g-
n e t ved, at den azeotrope destillation foretages i benzen
i nærværelse af vandfrit magnesiumsulfat.