

56.312/PA
2260/92
1994. április

K I V O N A T

9-Halogén-11 β -hidroxi-prosztaglandin származékok, eljárás elő-
állításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin és Bergkamen,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1991. 10. 08.

Elsőbbsége: 1990. 10. 09. (P 40 36 140.3 sz.),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DE 91/00881

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/08697

Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.

A találmány tárgyát új 9-halogén-11 β -hidroxi-proszta-
glandin származékok képezik; a találmány tárgya továbbá el-
járás előállításukra és gyógyszerként történő felhasználá-
suk.

Az új 9-halogén-11 β -hidroxi-prosztaglandin származékok
kiemelkedő hatás-specifikussággal, jobb és hosszabb ideig
tartó hatással rendelkeznek, mint a természetes prosztatlan-
dinok és származékaik, és különösen orális adagolásra alkal-
masak.

E vegyületek az (I) általános képlettel rendelkeznek, mely képletben Z az /a/ vagy /b/ általános képletű csoportot jelenti,

Ha egy α - vagy β -helyzetű klór- vagy fluoratom,

R^1 a /c/ általános képletű csoportot jelenti, ahol R^2 hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkilcsoport,

R^4 egy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport - továbbá, abban az esetben, ha R^2 hidrogénatomot jelent, e képlet körébe tartoznak a fiziológiailag elfogadható bázisokkal alkotott sók is.

56.312/PA

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1081 Budapest, Dinszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

R 1728

1576 1070 406/10
761K 31/557

Eljárás 9-halogén-11 β -hidroxi-proszttaglandin származékok, eljárás
előállításukra és gyógyszerként történő alkalmazásuk
*ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyszer-
helyzetünyek előállítására*

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin és Bergkamen,

Berlin NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók: BUCHMANN Bernd,

SKUBALLA Werner,

THIERAUCH Karl-Heinz,

VERHALLEN Peter,

Berlin, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1991. ^{11.}10. 08.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DE 91/00881

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/08697

Elsőbbsége: 1990. 10. 09. (P 40 36 140.3 sz.),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány tárgyát új 9-halogén-11 β -hidroxi-
proszttaglandin származékok képezik; a találmány tárgya továbbá
eljárás előállításukra és gyógyszerként történő felhasználásuk.

A proszttaglandin irodalomból ismert, hogy ez az anyagcsoport biológiai és gyógyászati tulajdonságai alapján emlősök - ideértve az embereket is - kezelésére alkalmas. Gyógyszerként történő felhasználásuk azonban gyakran nehézségekbe ütközik. A többnyire természetes proszttaglandinok gyógyászati célokra történő felhasználásuknál túl rövid ideig tartó hatással rendelkeznek, mivel a különböző enzimatis folyamatok következtében túl gyors a metabolikus lebomlásuk. Minden szerketi változtatás arra irányul, hogy a hatás tartósságát valamint szelektivitását növeljük.

Úgy találtuk, hogy az új 9-halogén-11 β -hidroxiproszttaglandin származékok kiemelkedő hatás-specifikussággal, jobb és hosszabb ideig tartó hatással rendelkeznek, mint a természetes proszttaglandinok és származékaik, és különösen orális adagolásra alkalmasak.

A találmány tárgyát (I) általános képletű 9-halogén-11 β -hidroxiproszttaglandin származékok - mely képletben Z az /a/ vagy /b/ általános képletű csoportot jelenti, Hal egy α - vagy β -helyzetű klór- vagy fluoratom, R¹ a CH₂OH képletű csoportot vagy a /c/ általános képletű csoportot jelenti, ahol R² hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy egy heterociklusos csoport, vagy R¹ egy olyan /d/ általános képletű csoportot jelent, ahol R³ egy savcsoport vagy egy R² csoport és R⁴ egy cikloalkilcsoport - továbbá, abban az esetben ha R² hidrogénatomot jelent, fiziológiailag elfogadható bázisokkal alkotott sóik és ciklodextrinklatrátjaik képezik.

R^2 alkilcsoportokként egyenes és elágazó láncú 1-10 szénatomos alkilcsoportok jönnek számításba, mint például a metil-, etil-, propil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, neopentil-, hexil-, heptil- vagy a decilcsoport. Az R^2 alkilcsoportok halogénatomokkal, alkoxicssoportokkal, adott esetben szubsztituált aril- illetve aroilcsoportokkal, dialkil-amino- és trialkilammóniumcsoportokkal egyszeresen vagy többszörösen szubsztituáltak lehetnek. A szubsztituált alkilcsoportok közül az egyszeresen szubsztituáltak előnyösek. Szubsztituensekként például a következők említhetők: fluor-, klór- vagy brómatom, fenil-, dimetil-amino-, dietil-amino-, metoxi- és etoxicssoport. Az R^2 alkilcsoportok közül az 1-4 szénatomot tartalmazók előnyösek, mint például a metil-, etil-, propilcsoport, továbbá a dimetil-amino-propil-, izobutil- vagy a butilcsoport.

R^2 arilcsoportokként szubsztituált és szubsztituálatlan arilcsoportok is számításba jöhetnek, így például a fenil-, 1-naftil- és a 2-naftilcsoport, mely csoportok 1-3 halogénatommal, fenilcsoporttal, 1-3 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, egy klórmetil-, fluormetil-, trifluormetil-, karboxi-, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituáltak is lehetnek. A fenilgyűrű 3- vagy 4-helyzetében például fluor-, klóratommal, alkoxi- vagy trifluormetilcsoporttal vagy 4-helyzetében hidroxicssoporttal szubsztituált arilcsoportok előnyösek.

Az R^2 cikloalkilcsoport a gyűrűben 3-10, előnyösen 5-6 szénatomot tartalmazhat. A gyűrűk 1-4 szénatomos alkilcsoport-

tokkal lehetnek szubsztituáltak. Megfelelő cikloalkilcsoportokként például a következők említhetők: a ciklopentil-, ciklohexil-, metil-ciklohexil- vagy az adamantilcsoport.

Amennyiben R^2 heterociklusos csoportot jelent, olyan 5-6 gyűrűatomot tartalmazó heterociklusos csoportok jönnek szá-mításba, melyek legalább egy heteroatomot, előnyösen nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak. Ilyen csoportok például a 2-furil-, 2-tienil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, oxazolil-, tiazolil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, 3-furil-, 3-tienil-, 2-tetrazolilcsoport és más hasonló.

R^3 savcsoportként a fiziológiaialag elfogadható savcsoportok jönnek számításba. Savakként a szerves karbonsavak és az alifás, cikloalifás, aromás, aromás-alifás és heterociklusos sorhoz tartozó 1-15 szénatomos szulfonsavak megfelelőek. Ezek a savak telítettek, telítetlenek és/vagy több-bázisúak és/vagy a szokásos módon szubsztituáltak lehetnek. Szubsztituensekként például alkil-, hidroxil-, alkoxil-, oxo- vagy aminocsoportok vagy halogénatomok említendőek. Megfelelő karbonsavak például a következők: hangyasav, ecetsav, propionsav, vajsav, izovajsav, valerián-, izovaleriánsav, kapronsav, önantánsav, akrilsav, perlargon-, kaprin-, undecil-, laurin-, tridecil-, mirisztin-, pentadecilsav, trimetil-ecetsav, dietil-ecetsav, terc-butilecetsav, ciklopropil-ecetsav, ciklopentil-ecetsav, ciklohexil-ecetsav, ciklopropán-ecetsav, ciklohexán-karbonsav, fenil-ecetsav, fenoxi-ecetsav, metoxi-ecetsav, etoxi-ecetsav, mono-, di- és triklór-ecetsav, amino-ecetsav, dietil-amino-

ecetsav, piperidino-ecetsav, morfolino-ecetsav, tejsav, boros tyánkősav, adipinsav, benzoésav; halogénatommal, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil- vagy karboxicsoportokkal szubsztituált benzoésavak, nikotinsav, izonikotinsav, furán-2-karbonsav, ciklopentilpropionsav. Előnyös acilcsoportokként a legfeljebb 10 szénatomot tartalmazók jönnek számításba. Szulfonsavakként például az 1-10 szénatomot tartalmazó alkánszulfonsavak, például a metánszulfonsav, etánszulfonsav, izopropánszulfonsav és butánszulfonsav, valamint a β -klóretán-szulfonsav, ciklopentán-, ciklohexánszulfonsav, továbbá a benzolszulfonsav, p-toluol-szulfonsav, p-klór-benzolszulfonsav, N,N-dimetil-amino-szulfonsav, N,N-dietyl-amino-szulfonsav, N,N-bisz-(β -klóretil)-amino-szulfonsav, N,N-diizobutil-amino-szulfonsav, N,N-dibutil-amino-szulfonsav, pirrolidino-, piperidino-, piperazino-, N-metil-piperazino- és morfolino-szulfonsav említendők. Különösen előnyösek az 1-4 szénatomot tartalmazó acil- illetve alkánszulfonsavcsoportok.

Az R^4 cikloalkilcsoportok a gyűrűben 3-10, előnyösen 3-6 szénatomot tartalmazhatnak. A gyűrűk 1-4 szénatomos alkilcsoportokkal szubsztituáltak lehetnek. Megfelelő R^4 cikloalkilcsoportok például a következők: ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, metil-ciklohexil-, főként a 4-metil-ciklohexil-, 4-etil-ciklohexil-, 4-propil-ciklohexil- vagy az adamantilcsoport.

Sóképzésnél a szakemberek számára ismert fiziológiailag elfogadható sók képzésére alkalmas sók jönnek számításba. Ilyenek például az alkálifémhidroxidok, például a nátrium- és

káliumhidroxid, alkáli-földfémhidroxidok, például a kalciumhidroxid, az ammónia, aminok, például az etanolamin, dietanol-, trietanolamin, N-metil-glükamin, morfolin, trisz-(hidroximetil)-metilamin és más hasonlóak.

A találmány tárgya továbbá eljárás a találmány szerinti (I) általános képletű 9-halogén-11 β -hidroxiprosztaglandin származékok előállítására, oly módon, hogy az önmagában ismert módon egy (II) általános képletű vegyületet, ahol Z, Hal és R⁴ az előzőekben megadott jelentésű és R⁵ egy szililcsoport, például trimetil-szilil-, dimetil-terc-butil-szilil-, dimetil-hexil-szilil-, difenil-terc-butil-szilil- vagy tribenzil-szililcsoport, krómsavval vagy egy krómsav-származékkal keton-közbenő terméké alakítunk, ezt az epimer-alkoholok elegyév redukáljuk, majd tisztítás után az adott esetben jelenlevő védőcsoportokat tetszőleges sorrendben hasítjuk és/vagy egy /c/ általános képletű észterezett karboxilcsoportot elszappanosítunk és/vagy redukálunk.

A (II) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületekké történő reagáltatása során először a szabad hidroxicsoporthat a szakemberek számára ismert módszerekkel oxidáljuk. Oxidálószerre például a következők lehetnek: Jones-reagens (J. Chem. Soc. 1953, 2555), piridíniumdikromát (Tetrahedron Letters 1979, 399), Collins-reagens (Tetrahedron Letters 1968, 3363), piridíniumklórkromát (Tetrahedron Letters 1975, 2647). E reakció során oxidálószerként előnyösen piridíniumklórkromátot használunk.

A Jones-regenssel végzett oxidáció során -40°C és $+40^{\circ}\text{C}$, előnyösen -20°C és $+10^{\circ}\text{C}$ közti hőmérsékleten, oldószerként acetont használva dolgozunk. Amennyiben az oxidációt piridíniumdikromáttal végezzük a hőmérsékletet 0°C és 100°C , előnyösen 20°C és 40°C közti értéken tartjuk, és a reakció során az oxidálószerrel szemben inert oldószert, például dimetilformamidot használunk.

A Collins-reagenssel vagy piridíniumklórkromáttal történő oxidációt -20°C és 50°C , előnyösen 0°C és 25°C közti hőmérsékleten, oldószerként metilénkloridot használva végezzük.

Az ezt követő redukció a szakemberek számára ismert módszerekkel történik, mely során az előzőek szerint nyert ke-
tont előnyösen nátriumbórhidriddel, -40°C és $+40^{\circ}\text{C}$, előnyösen -30°C és 0°C közti hőfokon metanol és tetrahidrofurán elegyében redukáljuk.

A keletkezett epimer alkoholokat kromatográfiás módszerrel elválasztjuk, majd a funkcionálisan kialakított hidroxicsoporthoz az ismert módszerek valamelyike szerint felszabadítjuk.

A szilil-védőcsoport hasítását például egy szerves savval, például oxálsavval vagy ecetsavval, egy vízzel elegy-
dő szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban, vagy egy fluorid-vegyülettel, például tetrabutil-ammóniumfluoriddal, céziumfluoriddal vagy piridin-HF-kompleksszel szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dioxánban végezzük.

Amennyiben Z egy olyan /c/ általános képletű csoportot jelent, ahol R^2 hidrogénatom, a következő reakciólépés az el-

szappanosítás, melyet a szakemberek számára ismert módszerekkel, így például egy alkálifém- vagy alkáli-földfémhidroxiddal egy alkohol vízzel készített oldatában végzünk. Alkoholokként alifás alkoholok, például metanol, etanol, butanol és más hasonlók jönnek számításba, melyek közül a metanol előnyös. Alkálifémhidroxidokként a kálium-, nátrium- és lítiumsók említendők. A kálium- és lítiumsók előnyösek. Az alkáli-földfémhidroxidok közül például a kalciumhidroxid megfelelő. A reakciót előnyösen -10°C és $+70^{\circ}\text{C}$ közti hőmérsékleten, előnyösen $+25^{\circ}\text{C}$ -on végezzük.

Az R^1 csoportként $-\text{CH}_2\text{OH}$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté történő redukciót egy észterek vagy karbonsavak redukálására alkalmas szerrel, például lítiumalumíniumhidriddel, diizobutil-alumíniumhidriddel és más hasonlókkal végezzük. Oldószerként a dietiléter, tetrahidrofurán, dimetoxietán, toluol és más hasonlók jönnek számításba. A redukció során a hőmérsékletet -30°C és az alkalmazott oldószer forráspontja közti, előnyösen 0°C és 30°C közti hőfokon tartjuk.

Az olyan (I) általános képletű proszttaglandin-származékokat, melyekben R^2 hidrogénatomot jelent, megfelelő szervetlen bázis megfelelő mennyiségével semlegesítve sóvá alakíthatjuk. Amennyiben a megfelelő proszttaglandin savakat olyan vízben oldjuk, mely a bázis sztöchiometrikus mennyiségét tartalmazza, a víz lepárlása vagy egy vízzel elegyedő oldószer, például alkohol vagy acetón hozzáadása után, a szilárd szervetlen sót nyerjük.

Az aminsót a szokásos módon úgy állítjuk elő, hogy a PG-savat például egy megfelelő oldószerben, például etanolban, acetonban, dietiléterben, acetonitrilben vagy benzolban oldjuk, és az amin legalább sztöchiometrikus mennyiségét adjuk az oldathoz. Eközben a só szokásosan szilárd alakban válik ki, vagy az oldószer lepárlása után a szokásos módszerekkel különíthetjük el.

A kiindulási anyagként alkalmazott olyan (II) általános képletű vegyületeket, melyekben 15-helyzetben szililcsoporttal védett alfa-hidroxicsoport található, például úgy állíthatjuk elő, hogy az önmagában ismert módon, egy az EP 30377, EP 69696 és a DE 3724190 számú szabadalmi bejelentésekből ismert vagy hasonlóan szintetizálható (III) általános képletű diolt - mely képletben Z (ha R^1 a /c/ általános képletű csoportot jelenti, ahol R^2 hidrogénatom/, Hal és R^4 az előzőekben megadott jelentésű - egy (IV) általános képletű szilil-vegyülettel - ahol R^5 az előzőekben megadott jelentésű - reagáltatva (V) általános képletű vegyületekké alakítunk.

Ezt követően 11-helyzetben szelektív szililéterhasítást végezve nyerjük az olyan (II) általános képletű kiindulási anyagként szolgáló vegyületeket, melyek 15-helyzetben szililcsoporttal védett alfa-hidroxicsoportot tartalmaznak.

Az új prosztaglandin-analógok értékes gyógyszerek, melyek hasonló hatásspektrumnál lényegesen jobb (nagyobb specificitás) és mindenekelőtt lényegesen hosszabb ideig tartó hatással rendelkeznek, mint a megfelelő természetes prosztaglandi-

nok. Ezenkívül a természetes proszttaglandin-D₂ az érrendszerre hatékony 9 α ,11 β -PGF₂-vé alakul.

A találmány szerinti (I) általános képletű 9-halogén-11 β -hidroxiproaszttaglandin-származékok PGD₂-típusú tulajdonságokkal rendelkeznek, azaz jól kötődnek a PGD₂-receptorhoz.

A találmány szerinti hatóanyagok citoprotektív és fekélygyógyító hatással rendelkeznek, gátolják a gyomorsavvelvázást és ezért a nem-szteroid jellegű gyulladásgátló szerek nem-kívánatos mellékhatásai ellen hatnak. Ezenkívül citoprotektív hatásuk van a májra, belekre és a gyomor nyálkahártyájára.

A fenti vegyületek közül egyesek vérnyomáscsökkentő hatásúak, és szabályozó hatással vannak a szívritmusra. Ezért gyógyszerhelyettesítőként jöhetnek figyelembe cerebrális, coronariás és perifériás keringési zavarok, szívinfarktus és cerebrális sérülések és ödémák kezelésénél. Mivel a migrén vérlemezke-eredetű, ez is egy jelentős indikáció.

A fentieken kívül a találmány szerinti vegyületek glaukóma-kezelésre is alkalmasak. Mivel egyes vegyületek leukocita-gátló hatással is rendelkeznek, és az oxigéngyök-felszabadulást gátolják, alkalmasak a sejt-immunválasz túlméretezett gyulladásos reakcióinak visszaszorítására, elsősorban reumás jellegű betegségek esetén.

Az új proszttaglandinok kombinációban, például β -blokkolókkal, diuretikumokkal, foszfodiészteráz-gátlókkal, kalcium-antagonistákkal, tromboxán-antagonistákkal, tromboxánszintetáz- és ciklooxygenáz-gátlókkal, véralvadásgátló anyagokkal,

például fibrinolitikumokkal, leukotrién-antagonistákkal, leukotrién-szintetáz-gátlókkal és antigesztagénekkel együtt is alkalmazhatók.

Azok a prosztaglandin-származékok, melyek az agy membránpreparátumokban nagy receptor-affinitást mutatnak, tulajdonságaik következtében pszichikai folyamatok, például alvás befolyásolására alkalmasak.

A találmány szerinti vegyületek napi dózisa 1-1500 $\mu\text{g/kg}$, embernek adagolva.

Gyógyászati alkalmazásra a hatóanyagokat inhalálásra, orális, parenterális vagy lokális (például vaginális) adagolásra alkalmas formára alakíthatjuk. Inhalálásra célszerűen aeroszol-oldatokat állítunk elő.

Orális adagolásra alkalmas formák például a tabletták, drazsék vagy kapszulák.

Parenterális adagoláshoz steril, injektálható, vizes vagy olajos oldatokat alkalmazhatunk.

Vaginális alkalmazásra például a tamponok alkalmasak és használatosak.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezik a gyógyászati készítmények, melyek az (I) általános képletű vegyületeket és szokásos segéd- vagy hordozóanyagokat, és/vagy ciklodextrin-klatrátokat tartalmaznak.

A találmány szerinti hatóanyagok a gyógyszerelőállításnál általánosan alkalmazott segédanyagokkal a hipertónia vagy emésztőrendszeri zavarok kezelésére, például gyomor- vagy bélzavarok gyógyítására alkalmas készítmények előállítására

használatosak. Erre a célra a készítmények általában 0,01-100 mg hatóanyagot tartalmaznak.

Az alábbi példákban a találmányt részletesen ismertetjük, anélkül azonban, hogy az oltalmi kört kizárólag az ott megadottakra korlátoznánk.

1. példa

(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11,15-dihidroxil-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-metilészter

360 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11-hidroxil-15-terc-butyl-dimetil-szililoxil-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-etilészter 150 ml metilénkloriddal készített oldatához 0°C-on argon atmoszférában 4,0 g piridíniumklórkromátot adunk és 3 órán át keverjük 25°C-on. A reakcióelegyet ezután celiten keresztül szűrjük, metilénkloriddal jól utánamossuk és vákuumban bepároljuk. Így 355 mg (5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11-oxo-15-terc-butyl-dimetil-szililoxil-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-metilésztert nyerünk olajos anyag alakjában.

IR (CHCl₃) : 3000, 2955, 2930, 2858, 1747, 1735, 1250, 970, 838 cm⁻¹.

Az előzőekben leírtak szerint előállított ketont argon atmoszférában 15 ml metanol/tetrahidrofurán elegyben (2:1) oldjuk és -30°C-on 200 mg nátriumbórhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük -30°C-on majd kevés jégecetet adunk hozzá és vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben fel-

vesszük, háromszor extraháljuk metilénkloriddal, az egyesített szerves fázisokat nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és szűrés után vákuumban bepároljuk. A keletkezett nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk. 10-20% etilacetátot tartalmazó hexánnal eluálva a polárosabb 11-alfa-epimer alkohol mellett 94 mg kevésbé poláros (5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11-hidroxi-15-terc-butil-dimetil-szililoxi-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-metilésztert nyerünk színtelen olajos anyag alakjában.

IR (CHCl_3): 3610, 3500, 3000, 2955, 2930, 2855, 1733, 1250, 975, 848 cm^{-1} .

Az előzőek szerint előállított 11 β -alkoholt ecetsav/víz/tetrahidrofurán (65:35:10) elegyben melegítjük 6 órán át 40°C-on, majd további 14 órán át keverjük 24°C-on. A reakcióelegyet toluol hozzáadása közben bepároljuk, az így nyert maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként 0-80% etilacetátot tartalmazó hexánt használunk. Így a cím szerinti vegyületet nyerjük színtelen olajos anyag alakjában.

IR (CHCl_3): 3605, 3430, 3000, 2950. 2928, 2858, 1730, 978 cm^{-1} .

A kiindulási anyagként alkalmazott 15-homo-szililétert a következőképpen állítjuk elő:

1a) (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11,15-bisz-terc-butil-dimetil-szililoxi-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-metilészter

600 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11,15-dihidroxil-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-metilészter 10 ml dimetilformamiddal készített oldatához 0°C-on argon atmoszférában 1 g imidazolt és 1,1 g terc-butil-dimetil-szililkloridot adunk, majd 24 órán át 25°C-on keverjük. Ezután a reakcióoldatot vízre öntjük és többször extraháljuk hexán/dietiléter (1:1) eleggyel. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyersterméket szilikagél kromatografálva tisztítjuk. 0-10 % etilacetátot tartalmazó hexánnal eluálva 584 mg cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen olajos anyag alakjában.

IR (CHCl_3): 3000, 2952, 2930, 2858, 1730, 1250, 975, 848 cm^{-1} .

1b) (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11-hidroxil-15-terc-butil-dimetil-szililoxi-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-metilészter

Az 1a) példában leírtak szerint előállított bisz-szililéter 580 mg-ját 5 ml tetrahidrofuránban oldjuk és az oldathoz argon atmoszférában 25°C-on 20 ml 1 mólus tetrahidrofuránnal készített tetrabutillammóniumfluoridoldatot adunk és 30

percen át keverjük 25°C-on. A reakcióelegyet ezután 100 ml éterrel hígítjuk, háromszor mossuk vízzel, nátriumszulfát felett szárítjuk és szűrés után vákuumban bepároljuk. Az így nyert maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként 0-10 % etilacetátot tartalmazó hexánt használunk. Így 382 mg cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen olajos anyag alakjában.

IR (CHCl₃): 3605, 3520, 3000, 2955, 2930, 2858, 1732, 1252, 975, 848 cm⁻¹.

2. példa

(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11,15-dihidrox-3-oxa-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadién-terc-butilészter

Az 1. példában leírt módszerhez hasonlóan 360 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11-hidrox-3-oxa-15-bisz-terc-butil-dimetil-szililoxi-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-terc-butilészterből kiindulva 98 mg cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen olajos anyag alakjában.

IR (CHCl₃): 3600, 3200, 2988, 2930, 2858, 1742, 1238, 982 cm⁻¹.

A cím szerinti vegyület előállításához szükséges kiindulási anyagot az 1a) és 1b) példákban leírt módszerekhez hasonlóan állítjuk elő 500 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-klór-15-

-ciklohexil-11,15-dihidroxil-3-oxa-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-terc-butilészterből kiindulva.

3. példa

(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-fluor-15-ciklohexil-11,15-dihidroxil-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-metilészter

Az 1. példában leírt módszerhez hasonlóan nyerünk 1,03 g (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-fluor-15-ciklohexil-11-hidroxil-15-terc-butil-dimetil-szililoxil-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-metilészterből kiindulva 210 mg cím szerinti vegyületet. A termék szintelen olajos anyag.

IR (CHCl_3): 3645, 3605, 3420, 3000, 2950. 2925, 2855, 1730, 1245, 975 cm^{-1} .

A cím szerinti vegyület előállításához szükséges kiindulási anyagot az 1a) és 1b) példákban leírt módszerekhez hasonlóan állítjuk elő 1,48 g (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-fluor-15-ciklohexil-11,15-dihidroxil-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav-metilészterből kiindulva.

4. példa

(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11,15-dihidroxil-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav

52 mg 1. példában leírtak szerint előállított észtert

káliumhidroxid etanol/víz eleggyel készített keverékében (2 g káliumhidroxid 100 ml etilalkohol/víz [3:1] elegyében) 4 órán át melegítünk 25°C-on. A reakcióelegyet ezután híg sósavval savanyítjuk (pH = 5 értékig), etilacetáttal többször extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és szűrés után vákuumban bepároljuk. Az így nyert maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerént 0-70 % acetont tartalmazó metilénkloridot használunk. Így 33 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olajos anyag alakjában.

IR (CHCl_3): 3600, 3400, 3000, 2950, 2928, 2855, 1712, 978 cm^{-1} .

5. példa

(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-klór-15-ciklohexil-11,15-dihidroxi-3-oxa-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav

95 mg, a 2. példában leírtak szerint előállított észter 0,85 ml metanollal készített oldatához és 10,3 mg lítiumhidroxid 0,85 ml vízzel készített oldatát adjuk és 18 órán át keverjük 25°C-on. A reakcióelegy pH értékét ezután hígított sósavval 5-re állítjuk, etilacetáttal többször extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és szűrés után vákuumban bepároljuk. A keletkezett maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként 70 % etilacetátot és 0-5 % 2-propanolt tartalmazó

hexánt használunk. Így 81 mg cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olajos anyag alakjában.

IR (Film) : 3420, 3020, 2970, 2925, 2850, 1732, 978 cm^{-1} .

6. példa

(5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-fluor-15-ciklohexil-11,15-dihidroxi-
-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prosztadiénsav

A 4. példában leírt eljáráshoz hasonlóan nyerünk 204 mg 3. példában leírtak szerint előállított észterből 91 mg cím szerinti vegyületet. A termék színtelen olajos anyag.

IR (CHCl_3): 3680, 3600, 3420, 3030, 3000, 2960, 2925, 2855, 1710, 976 cm^{-1} .

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 9-halogén-11 β -hidroxiproosztán-származékok - mely képletben
Z az /a/ vagy /b/ általános képletű csoportot jelenti,
Hal egy alfa- vagy β -helyzetű klór- vagy fluoratom,
 R^1 a $-CH_2OH$ képletű vagy /c/ általános képletű csoport, ahol R^2 hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril vagy egy heterociklusos csoport, vagy
 R^1 a /d/ általános képletű csoportot jelenti, ahol R^3 egy savcsoport vagy egy R^2 csoport és R^4 cikloalkilcsoportot jelent - és amennyiben R^2 hidrogénatom, fiziológiailag elfogadható bázissókkal alkotott sóik és ciklodextrinklatrátjaik.
2. Eljárás a találmány szerinti (I) általános képletű 9-halogén-11 β -hidroxiproosztán-származékok - mely képletben
Z az /a/ vagy /b/ általános képletű csoportot jelenti,
Hal egy alfa- vagy β -helyzetű klór- vagy fluoratom,
 R^1 a $-CH_2OH$ képletű vagy /c/ általános képletű csoport, ahol R^2 hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril vagy egy heterociklusos csoport, vagy
 R^1 a /d/ általános képletű csoportot jelenti, ahol R^3 egy savcsoport vagy egy R^2 csoport és R^4 cikloalkilcsoportot jelent - előállítására
azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol Z, Hal és R^4 az 1. igénypontban megadott jelentésű és R^5 egy szililcsoport, krómsavval vagy egy krómsav-

származékkal oxidálva keton közbenső terméké alakítunk, ezt redukálva az epimer alkoholok keverékévé alakítjuk, majd adott esetben tetszőleges sorrendben hasítjuk le az előforduló védőcsoportokat és/vagy egy észterezett karboxicsoportot (R^1 a /c/ általános képletű csoportot jelenti) elszappanosítunk és/vagy redukálunk.

3. Gyógyászati készítmények azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak a szokásos segéd- és hordozóanyagokkal együtt.

A meghatalmazott

Parragh Gáborné
Parragh Gáborné dr.
 szabadalmi ügyvivő
 az E.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
 Szabadalmi Iroda tagja
 H-1061 Budapest, Dózsa u. 10.
 Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

Ally
 ...

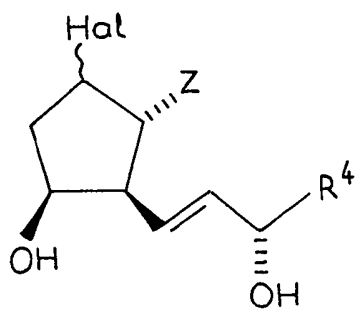
192 298

Készítette: ...

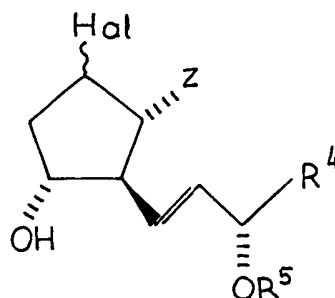
56312/PA

61726

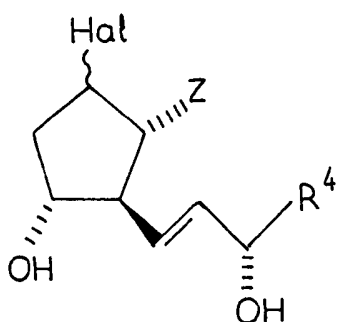
1/1



(I) ✓



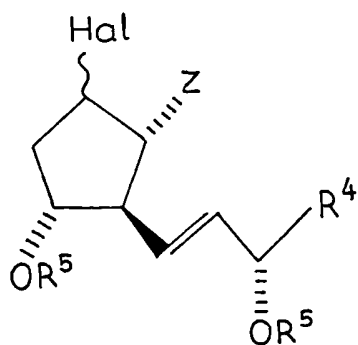
(II)



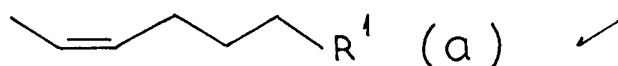
(III)

R⁵ Cl

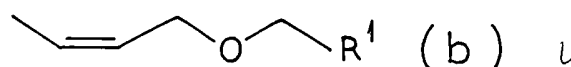
(IV)



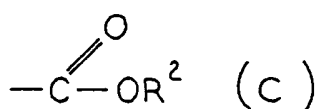
(V)



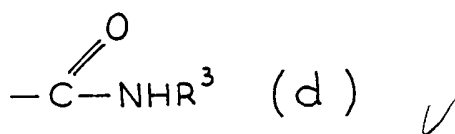
(a) ✓



(b) ✓



(c)



(d) ✓

Parragh Gábor dr.
szabványügyi ügyvivő
az E.O.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabványügyi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664