

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 165920 B

(21) Patentansøgning nr.: 0149/85

(51) Int.Cl.5

C 07 D 307/937

(22) Indleveringsdag: 11 jan 1985

(41) Alm. tilgængelig: 14 jul 1985

(44) Fremlagt: 08 feb 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 jan 1984 HU 128/84

(71) Ansøger: *CHINOIN GYOGYSZER- ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT.; 1-5 Tó u; Budapest IV, HU

(72) Opfinder: Péter *Györy; HU, Géza *Galambos; HU, Karoly *Kanay; HU, Jozsef *Ivanics; HU, György *Dormán; HU, Gabór *Kovács; HU, István *Stadler; HU, Sándor *Virág; HU, Istvan *Tömösközi; HU, Péter *Körmöczy; HU, Marianna *Kovács; HU

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

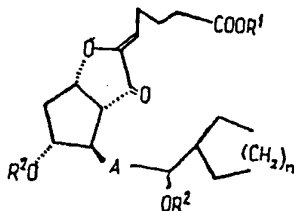
(54) Selektive biologisk aktive 7-oxo-prostacyclinderivater og fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende disse

(56) Fremdragne publikationer

149 - 85

(57) Sammen drag:

Racemiske og optisk aktive 7-oxo-prostacyclinderivater med den almene formel



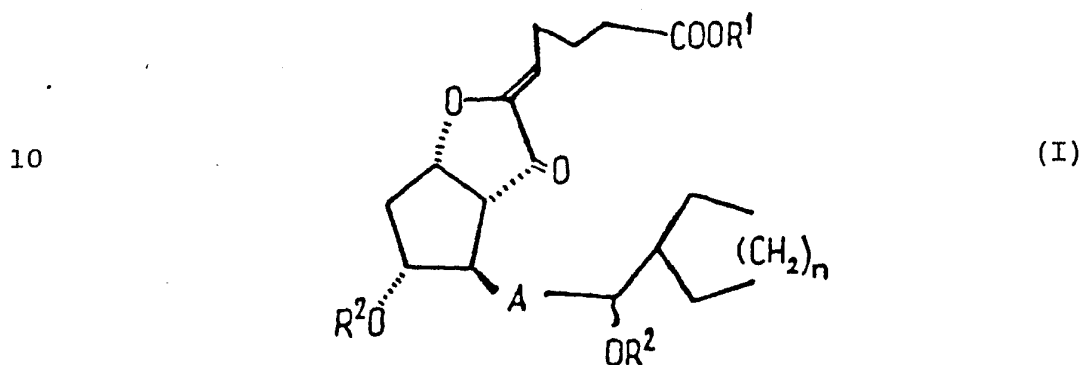
hvori R^1 betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet alkyl eller en farmakologisk acceptabel kation, R^2 betyder hydrogen, alkanoyl, benzoyl eller benzoyl substitueret med alkyl eller halogen, og R^2 kan desuden betyde tetrahydro-pyranyl, trialkylsilyl eller alkoxyalkyl, A betyder ethylen, cis- eller trans-vinylen eller $-C=C-$, og n kan betyde 2, 3 eller 4,

der fremstilles ved forskellige fremgangsmåder, er anvendelige som f.eks. antikoagulerende og karudvidende midler og udviser en mere selektiv biologisk virkning end de kendte beslægtede prostacyclinderivater.

DK 165920 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte, biologisk aktive 7-oxo-prostacyclinderivater, en fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende dem.

De hidtil ukendte forbindelser har den almene formel



hvor R^1 betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl eller en farmakologisk acceptabel kation, R^2 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkanoyl, A betyder ethylen, cis- eller trans-vinylen eller $-C\equiv C-$, og n betyder 2, 3 eller 4.

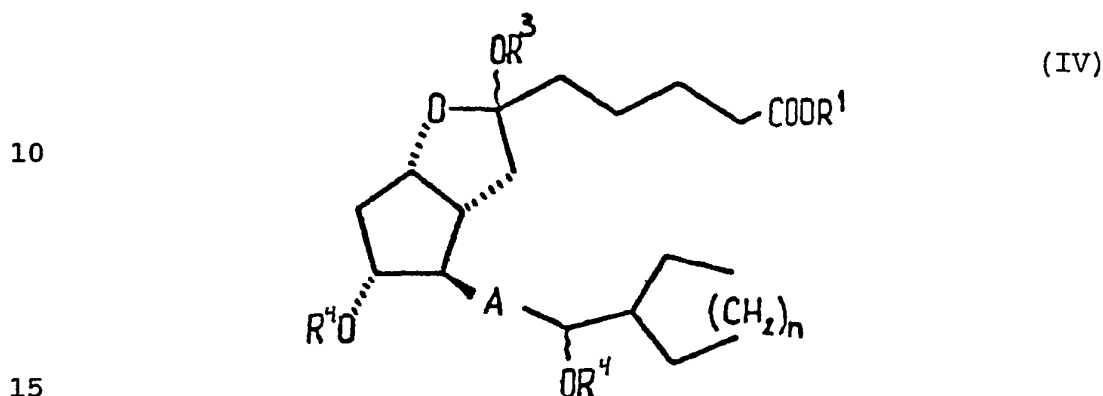
Forbindelserne med den almene formel I kan være i form af racemater eller optisk aktive derivater.

Hvis R^1 betyder en farmakologisk acceptabel kation, kan den repræsentere alle organiske eller uorganiske kationer, som ikke viser nogen skadelig (toksisk) virkning ved den anvendte dosis. Sådanne uorganiske kationer kan f.eks. være alkalimetaller, såsom natrium og kalium, og jordalkalimetaller, såsom calcium- og magnesiumioner. Usustituerede ammoniumioner eller ammoniumioner substitueret med organiske grupper, fortrinsvis alkylgrupper, er også egnede. De substituerede ammoniumioner kan bære yderligere substituent, såsom hydroxyl- eller aminogru-
 30 ning på saltene opløselighed og krystallisationssegenskaber. En sådan foretrukken kation er tris-(hydroxymethyl)-ammoniumionen. Ligekædet og forgrenet C_{1-4} -alkyl, som omtalt i det følgende, kan betyde methyl, ethyl, propyl eller isopropyl, fortrinsvis methyl. C_{1-4} -Alkanoyl ved definitionen af R^2
 35

kan betyde formyl, propionyl, butyryl, fortrinsvis acetyl.

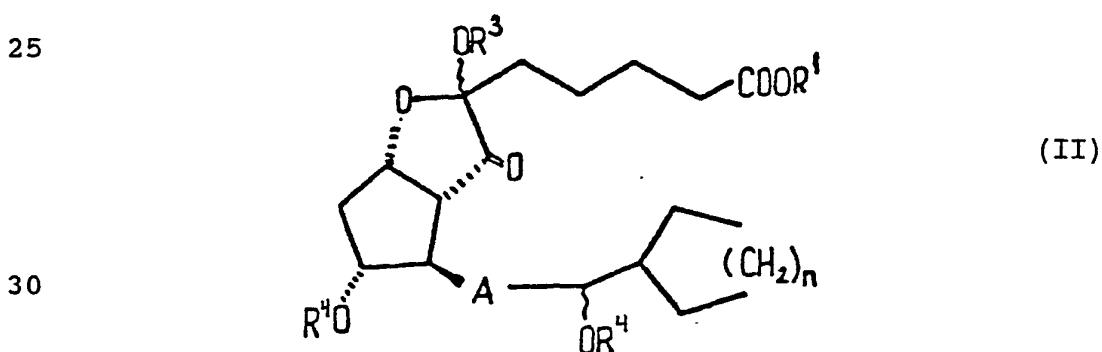
Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med den almene formel I, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at

5 a) en forbindelse med den almene formel



hvor R^3 betyder hydrogen eller ligekædet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl, og R^1 , A og n har den ovennævnte betydning, og R^4 betyder hydrogen, C_{1-4} -alkanoyl eller en beskyttelses-

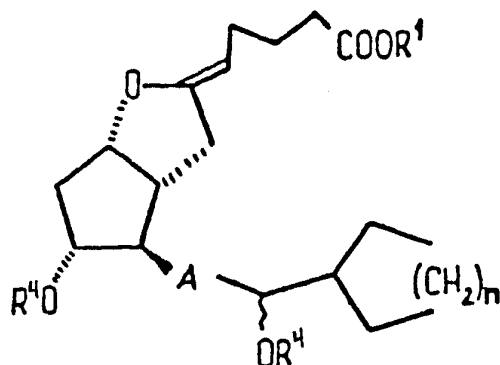
20 gruppe valgt blandt benzoyl, benzoyl substitueret med C_{1-4} -alkyl eller halogen, tetrahydropyranyl, trialkylsilyl eller alkoxyalkyl, oxideres og den således fremkomne forbindelse med den almene formel



hvor R^1 , R^3 , R^4 , A og n har den ovennævnte betydning, opvarmes, eller

35 b) en forbindelse med den almene formel

5



10

hvor R^1 , A og n har den ovennævnte betydning, og R^4 betyder hydrogen, C_{1-4} -alkanoyl eller en beskyttelsesgruppe valgt blandt benzoyl, benzoyl substitueret med C_{1-4} -alkyl eller halogen, tetrahydropyranyl, trialkylsilyl eller alkoxyalkyl, oxideres, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper R^4 fjernes, carboxylgruppen eventuelt frigøres fra esteren deraf, og/eller en forbindelse, hvor R^1 betyder hydrogen, eventuelt omdannes til en forbindelse med formlen I, hvor R^1 betyder en farmakologisk acceptabel kation.

20

Trialkylsilylgrupper er grupper bestående af tre ligekædede eller forgrenede, ens eller forskellige C_{1-4} -alkylgrupper knyttet til det centrale siliciumatom, såsom trimethylsilyl, triethylsilyl, tripropylsilyl eller dimethyl-isopropylsilyl, fortrinsvis dimethyl-tert.butylsilyl.

25

Alkoxyalkyl kan defineres ved formlen $R-O-CH_2-$, hvor R er en alkylgruppe indeholdende 1-4 carbonatomer, som kan være ligekædet eller forgrenet, fortrinsvis methyl.

Forbindelserne med den almene formel I er stabile og selektive biologisk virksomme prostacyclinderivater.

30

Prostacyclin (PGI_2), arachidonsyremetabolitten, som er almindelig udbredt i pattedyrs organisme, blev opdaget i 1976. Forbindelsen udviser forskellige farmaceutisk værdifulde biologiske virkninger.

Den inhiberer aggregationen af blodplader, den udviser fibrinolytisk virkning, den udvider åndedrætsorganerne og blodkarrene og reducerer mavesyresekretion. Den viser såkaldt

35

0 cytoprotektiv virkning i forskellige organer, såsom mave, lever, hjerte og nyre, og den eliminerer de ødelæggende følger af forskellige skadelige virkninger, som optræder i de nævnte organer, eller den helbreder organerne.

5 Der er to problemer, som modvirker udstrakt anvendelse af PGI_2 . Det ene er den kemiske og biologiske ustabilitet, dvs. den meget korte biologiske halveringstid, hvorfor dets indgiftsvej kun kan være en speciel behandlingsmetode, f.eks. kan det indgives ved infusion. Det andet
10 problem er forekomsten af adskillige bivirkninger, som eventuelt kan iagttages ved siden af den ønskede virkning på grund af det komplekse biologiske virkningsspektrum.

Fremstillingen af 7-oxo- PGI_2 -derivater, som er mere stabile end det naturlige PGI_2 , er først beskrevet i US patent-
15 skrift nr. 4.330.553. Den kemiske stabilitet af de beskrevne forbindelser er bedre, f.eks. kan de også opbevares i vandig opløsning, og deres virkningsspektrum er i alt væsentligt det samme som virkningsspektret af PGI_2 (jf. J. Med. Chem. 25, 105 (1982)).

20 Fremstillingen af lignende 7-oxo- PGI_2 -derivater er beskrevet i BE patentskrift nr. 890.390. Den fælles egenskab af 7-oxo- PGI_2 -analogerne nævnt ovenfor er, at ligesom den biologiske virkning af PGI_2 er deres biologiske virkning ikke selektiv.

25 De hidtil ukendte 7-oxo- PGI_2 -derivater ifølge opfindelsen har det samme virkningsspektrum som PGI_2 , men det har uventet vist sig, at de hidtil ukendte forbindelser virker mere selektivt biologisk end 7-oxo- PGI_2 -derivater kendt fra teknikens stade, medens deres stabilitet cirka
30 er den samme.

Forbindelserne med den almene formel I fremstilles som anført ovenfor. Detaljerne ved udførelsesformerne af de ovennævnte metoder er som følger:

35 a) En forbindelse med den almene formel IV oxideres i et vandholdigt organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis dioxan eller dimethoxyethan ved anvendelse af 1,1-10 ækvi-

valenter, fortrinsvis 1,3-1,5 ækvivalenter seleniumdioxid ved en temperatur mellem 20 og 200°C, fortrinsvis mellem 50 og 100°C. Den således fremstillede forbindelse med den almene formel II opvarmes derpå i nærværelse af en syrekatalysator i organiske opløsningsmidler, fortrinsvis i benzen eller toluen eller halogenerede opløsningsmidler, såsom chlorerede carbonhydrider, fortrinsvis i chloroform, eller dipolære aprotiske opløsningsmidler, såsom dimethylsulfoxid, fortrinsvis i dimethylformamid eller uden noget opløsningsmiddel, og således fås en forbindelse med den almene formel I. Som syrekatalysator foretrækkes p-toluensulfonsyre eller svovlsyre. Forbindelser med den almene formel II kan opvarmes ved 50-200°C, fortrinsvis ved 60-90°C, med vandfraskillelse eller uden. Den foretrukne måde er at gennemføre opvarmningen i nærværelse af p-toluensulfonsyre i benzen eller toluen ved 60°C, medens der anvendes en vandfælde.

Forbindelserne med den almene formel IV er kendte fra litteraturen, eller de kan fremstilles ved analoge metoder, jf. f.eks. HU patentansøgning nr. CI-1901, publiceret 28. juli 1982 under nr. T/22.946.

En forbindelse med den almene formel III oxideres til dannelse af en forbindelse med den almene formel I ved en temperatur fra 20 til 200°C med 1,1-10 ækvivalenter selendioxid i et vandfrit organisk opløsningsmiddel, såsom et etheropløsningsmiddel, fortrinsvis dioxan eller dimethoxyethan. Reaktionen gennemføres fortrinsvis i dioxan med 1,3-1,5 ækvivalenter selendioxid ved 80-90°C.

Forbindelserne med den almene formel III er kendte fra teknikkens stand eller kan fremstilles ved analoge metoder (jf. R.F. Newton et al: Synthetis 1984, 449).

Hydroxylgrupperne ved stilling 11 og 15 af udgangsmaterialerne med den almene formel III og IV kan blokeres ved blokering med C₁₋₄-alkanoyl, eventuelt med C₁₋₄-alkyl eller halogen substitueret benzoyl, trialkylsilylgrupper, alkoxyalkylgrupper og tetrahydropyranyl. Indføringen af blokeringsgrupperne kan foretages ved metoder, som er kendte

per se, og denne kan være vigtig for at opnå et bedre udbytte. De ovennævnte blokeringsgrupper kan fjernes fra forbindelserne med den almene formel I ved metoder, som er kendte per se. Alkoxyalkylgrupperne eller tetrahydropyranyl-

5 grupperne kan fjernes ved sur hydrolyse, og trialkylsilylgruppen kan fjernes med kaliumfluorid eller også i nærværelse af syre. Acylgrupperne hydrolyseres i et basisk medium.

De forbindelser med den almene formel I, hvori R^1 betyder ligekædet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl, kan omdannes til

10 et salt indeholdende en farmakologisk acceptabel kation ved metoder kendte per se. I løbet af saltdannelsen fraspaltes estergruppen under basiske betingelser. Som en base anvendes alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroxider eller -alkoxider i vandige eller vandfrie alkoholiske opløsninger.

15 Især anvendes natriummethoxid, og som et opløsningsmiddel anvendes vandfrit methanol. Carboxylsyrer kan frigøres fra de vandige opløsninger af de således fremkomne salte ved, at der forsigtigt gøres surt, og disse carboxylsyrer kan opløses i organiske opløsningsmidler og omdannes

20 til yderligere salte, f.eks. trimethoniumsalt, ved omsætning af de samme syrer med aliphatiske og aromatiske aminer.

Et karakteristisk eksempel på forbindelserne med den almene formel I er natriumsaltet af 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂.

25 Den selektive biologiske virkning af disse forbindelser kan iagttages ved undersøgelse af anti-aggregationen og den hypotensive virkning samtidigt. Anti-aggregationsvirkning måles in vitro ifølge Born (jf. Nature, 214, 927 (1962)) på humanplasma beriget med trombocyter ved en aggregation

30 frembragt med 2 μ m ADP, hvorimod den hæmodynamiske virkning fås ud fra den blodtryksreducerende virkning af forbindelsen indgivet i en i.v. bolus-injektion til en bedøvet kat med åben brysthule.

	Antiag- grega- tion IC ₅₀ ng/ml	Relativ virknings- grad H ¹	Hypoten- siv virk- ning ED ₅₀ µg/kg	Relativ virknings- grad H ²	H ¹ /H ²
PGI ₂ Na	1	1	0,16	1	1
7-oxo-PGI ₂ -Na	15	0,066	6,5	0,024	2,75
16,17,18,19,20- pentanor-15- cyclopentyl-7- oxo-PGI ₂ -Na	1,6	0,625	21,2	0,0075	83,3
16,17,18,19,20- pentanor-15-cy- clopentyl-7-oxo- -PGI ₂ -tris(hydroxy- methyl)aminomethan- salt	2,1	0,479	27,5	0,0058	82
16,17,18,19,20- pentanor-15-cy- clopentyl-7-oxo- -PGI ₂ -methylester	17,4	0,0575	22,2	0,000721	80

Det kan ses, at cyclopentylanalogen er ca. hundrede gange mere selektiv end prostacyclin, og den er væsentligt mere selektiv end natriumsaltet af 7-oxo-PGI₂ beskrevet i
 5 US-PS nr. 4.330.533.

En særlig fordel ved forbindelserne med den almene formel I er, at de også kan indgives oralt.

På grund af deres biologiske virkning kan de her omhandlede forbindelser anvendes som aktive bestanddele af
 10 farmaceutiske præparater. Opfindelsen angår også et antikoagulerende og trachea-afslappende farmaceutisk præparat, som er ejendommeligt ved det i krav 13's kendetegnende del angivne. De nævnte præparater kan anvendes til forebyggelse og helbredelse af sygdomme, såsom perifere karsygdomme (arte-
 15 riosclerosis obliterans, Burger-sygdom, diabeticus angiopethia), til forbedring af cirkulationen i lemmerne og til reduktion af alvorligheden af hjerteinfarkt og dødeligheden.

0

De farmaceutiske præparater er egnede til nedsættelse af intensiteten og antallet af anfald ved forskellige typer af angina-sygdomme og til helbredelse af andre cirkulations-sygdomme af forskellige typer, såsom lungehypertension og
5 hjerteinsufficiens. De kan vise en værdifuld virkning ved forebyggelse og helbredelse af cerebral iskæmi og kan anvendes til helbredelse af astma, sygdomme i mave- og tarm-systemet, såsom mavesår osv., og lever- og bugspytkirtel-sygdomme. Præparaterne er desuden egnede til forebyggelse af
10 tab af blodplader alene eller kombineret med heparin i tilfælde af cirkulation uden for legemet (nyre-kemodialyse og hjerte-lunge-maskine). En yderligere anvendelse er inhiberingen af metastaser hos patienter, som lider af tumor.

De her omhandlede farmaceutiske præparater kan ind-
15 gives intravenøst, subcutant, intramuskulært samt oralt (gastrointestinalt). Den nødvendige mængde er 0,0001-10 mg pr. kg legemsvægt. Den nøjagtige dosis afhænger af sygdommens alvor, af medicinens hastighed, af modtageligheden af patienten eller organet, som skal behandles, og patientens
20 responsevne. Den bedste indgiftsmåde og den nødvendige dosis kan bestemmes af en fagmand uden nogen vanskelighed.

Ved fremstilling af de farmaceutiske præparater kan der anvendes de almindeligt anvendte fyldstoffer, fortynningsmidler, midler, som påvirker smag og aroma, midler,
25 som letter formning, regulering af pH-værdi og osmotisk tryk, stabiliseringsmidler, midler, som fremmer resorption osv. og andre strækkemidler. De fremstillede præparater kan være faste (tabletter, kapsler, dragéer, pulvere og piller), flydende (infusions-, inhalerings- eller injektionsopløsninger, kompresvæsker, væskemediciner, dråber
30 osv.) eller halvflydende (cremer, salver, balsamer, suppositorier osv.).

De beskrevne aktive bestanddele kan anvendes alene eller kombineret med andre aktive bestanddele.

35

0

EksemplerEksempel 1 (fremstilling af mellemprodukt)

Methylester af 6-hydroxy-7-oxo-11,15-diacetyl-16,17,18,-
19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₁

5 605 mg (1,25 mmol) methylester af 6-methoxy-11,15-
-diacetyl-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₁
opløses i en blanding af 6 ml dioxan og 0,5 ml vand. 210
mg (1,89 mmol) selendioxid tilsættes, og reaktionsblan-
10 dingen omrøres i 2 timer. Når reaktionen er afsluttet,
filtreres blandingen, og opløsningsmidlet fjernes i vakuum.
Remanensen fortyndes med 50 ml ethylacetat, vaskes med
2 x 10 ml vand og en 5% 's natriumhydrogencarbonatopløsning
indtil en pH-værdi på 7,5-8, hvorpå den vaskes med en
15 mættet saltopopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Det
således fremkomne råprodukt chromatograferes på 200 g
"Reanal Kieselgel^G"-adsorbens og elueres med en 50% 's
blanding af hexan og ethylacetat ved kort-søjlechromato-
grafi. 380 g methylester af 6-hydroxy-7-oxo-11,15-diacetyl-
20 -16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₁ isoleres i
form af en rød olie. Tyndtlagschromatografi:
R_f: 0,18 (1 hexan - 1 ethylacetat)
IR (cm⁻¹, film): 3400, 2950, 1740, 1150.

25 Eksempel 2

Methylester af 7-oxo-11,15-diacetyl-16,17,18,19,20-
-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂

380 mg (0,79 mmol) methylester af 6-hydroxy-7-oxo-
-11,15-diacetyl-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-
30 -PGI₁ opløses i 30 ml benzen, og til opløsningen sættes
3 mg p-toluensulfonsyre, og blandingen omrøres ved stue-
temperatur i 15 minutter og ved 60°C i 3 timer. I løbet
af opvarmningen destilleres i alt 5 ml benzen til vand-
fælden. Når reaktionen er afsluttet, afkøles reaktions-
35 blandingen til stuetemperatur og omrøres i 2 timer med 0,6
g neutralt aluminiumoxid. Aluminiumoxidet filtreres, fil-
tratet indampes delvis, og materialet chromatograferes på

0

20 g "Kieselgel G"-adsorbens ved kort-søjlechromatografi, og som elueringsmiddel anvendes en 2:1-blanding af hexan og ethylacetat. Der fås 199 mg methylester af 7-oxo-11,15-diacetyl-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂ i form af en farveløs olie.

5

$R_f = 0,43$ (1 hexan - 1 ethylacetat)

IR (cm⁻¹, film): 2950, 1745, 1715, 1650, 1160.

UV $\lambda_{\max}$. (nm) = $287 \log \epsilon = 3,96$.

10

Eksempel 3

Methylester af 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂

15

198 mg (0,43 mmol) methylester af 7-oxo-11,15-diacetyl-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂ opløses i 30 ml vandfri methanol, og til opløsningen sættes 0,25 ml af en 1 M methanolisk natriummethoxidopløsning. Reaktionsblandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Methanol fjernes i vakuum ved 0°C, og materialet opløses i en blanding af 50 ml ether og 7 ml vand ved 0°C, og efter adskillelse af lagene vaskes etheropløsningen med 10 ml mættet saltopopløsning og omrøres med 0,5 g neutralt aluminiumoxid og 0,2 g aktivt kul, filtreres og tørres til sidst over natriumsulfat i nærværelse af triethylamin. Efter inddampning fås 135 mg methylester af rent 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂ i form af en farveløs olie.

25

$R_f = 0,36$ (1 hexan - 1 acetat)

UV: $\lambda_{\max}$. = 287 nm, $\log \epsilon = 3,856$.

30

Eksempel 4

Natriumsalt af 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂

35

220 mg (0,63 mmol) methylester af 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂ opløses i 10 ml methanol, der tilsættes 2 ml af en 1 M vandig natriumhydroxidopløsning, og blandingen omrøres ved 40°C i 3 timer. Methanol fjernes derpå i vakuum, og remanensen opløses i 20 ml

0 destilleret vand. Den vandige opløsning udrystes med 2 x 5
ml ether, og det vandige lag gøres surt til en pH-værdi
på 6 ved 0°C ved tilsætning af 1 N natriumhydrogensulfat-
opløsning og ekstraheres med 2 x 10 ml ethylacetat. Det
5 vandige lag gøres yderligere surt med natriumhydrogen-
sulfatopløsning til en pH-værdi på 4 ved 0°C, og det ek-
straheres igen med 2 x 20 ml ethylacetat. Alle organiske
ethylacetatlag kombineres og vaskes med 2 x 5 ml mættet
saltopløsning. Opløsningen omrøres med 0,6 g neutralt
10 aluminiumoxid og 0,2 g aktivt kul i 10 minutter og fil-
trereres. 20 ml vand sættes til opløsningen, og pH-værdien
indstilles til 7,2-7,3 med 0,1 N natriumhydroxidopløsning.
De to lag adskilles, og det organiske lag udrystes med
10 ml vand. Det kombinerede vandige lag inddampes og tør-
15 res, og således fås 190 mg natriumsalt af 7-oxo-16,17,18,-
19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂. For at kunne anvende
den vandige opløsning af den ønskede forbindelse behøver
den vandige opløsning ikke at blive inddampet, opløsningen
kan anvendes direkte.
20 Tyndtlagschromatografi: forbindelsen elueres i form af
syre.

$R_f = 0,30$ (20 benzen - 10 dioxan - 1 eddikesyre)

IR: (cm⁻¹, KBr): 3500-3200, 2940, 2850, 1720, 1650, 1615.

25 Eksempel 5

Natriumsalt af 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclo-
pentyl-PGI₂

340 mg (0,74 mmol) methylester af 7-oxo-16,17,18,19,20-
-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂ opløses i 50 ml methanol,
30 og til opløsningen sættes 0,5 ml 1 M methanolisk natrium-
methoxidopløsning, og reaktionsblandingen omrøres i 10
timer ved stuetemperatur. Efter fjernelse af noget metha-
nol (samlet volumen ca. 20 ml) tilsættes 5 ml af en 1 N
natriumhydroxidopløsning, og opløsningen omrøres i 3 timer
35 ved 40°C. Methanol afdestilleres i vakuum. Reaktionsblan-
dingen oparbejdes som beskrevet i det foregående eksempel.

0

Eksempel 6

Methylester af 7-oxo-11,15-diacetyl-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclohexyl-PGI₂

5 Til en opløsning af 1010 mg (2,25 mmol) 11,15-diacetyl-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclohexyl-PGI₂ i 20 ml vandfrit dioxan sættes 374 mg (3,4 mmol) selendioxid. Reaktionsblandingen omrøres i 2,5 timer ved 85°C under argonatmosfære. Når reaktionen er afsluttet sættes der til reaktionsblandingen 1 g neutralt aluminiumoxid ved 10 stuetemperatur, og den omrøres i 15 minutter. Efter filtrering af blandingen indampes den delvis og renses ved kort-søjlechromatografi. Som adsorberingsmiddel anvendes 200 g "Kieselgel G", og som elueringsmiddel anvendes en 1:1-blanding af hexan og ethylacetat. 200 g af det ønskede 15 produkt isoleres i form af en farveløs olie.

R_F = 0,40 (hexan og ethylacetat 1:1)

IR: (cm⁻¹, film): 2950, 2860, 1740, 1715, 1650.

Eksempel 7

20 Methylester af 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclohexyl-PGI₂

Til en opløsning af 220 mg (0,46 mmol) methylester af 7-oxo-11,15-diacetyl-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclohexyl-PGI₂ i 30 ml vandfri methanol sættes 0,25 ml af en 25 1 M methanolisk natriummethoxidopløsning. Reaktionsblandingen omrøres natten over ved stuetemperatur under en argonatmosfære. Methanol fjernes derpå i vakuum, materialet opløses ved 0°C med en blanding af 50 ml ether og 7 ml vand, og etheropløsningen vaskes med 10 ml af en mættet 30 saltopløsning efter adskillelse af lagene og omrøres med 0,5 g neutralt aluminiumoxid og 0,2 g aktivt kul i 10 minutter og tørres til sidst over natriumsulfat. Efter indampning fås 148 mg af den ønskede forbindelse i form af en farveløs olie.

35 R_F: 0,34 (1 hexan - 1 acetone)

UV: λ_{max.} = 289 nm, logζ = 3,903.

0

Eksempel 8

Tris-(hydroxymethyl)-amino-methansalt af 7-oxo-16,17,18,-
19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂

- 540 mg (1,35 mmol) natriumsalt af 7-oxo-16,17,18,19,-
20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂ opløses i 10 ml vand, og
opløsningen gøres sur med 1 N natriumhydrogensulfatop-
løsning til en pH-værdi på 4 og ekstraheres med 2 x 20 ml
ethylacetat. De kombinerede organiske lag udrystes med
mættet saltopløsning og tørres over natriumsulfat. Natrium-
sulfat frafiltreres, og derpå sættes 175 mg (1,45 mmol)
10 tris-(hydroxymethyl)-amino-methan til opløsningen, og den
omrøres i 2 timer ved 40°C og henstilles i 12 timer. Re-
aktionsblandingen inddampes derpå til tørhed, og således
isoleres 510 mg af den ønskede forbindelse.
15 Tyndtlagschromatografi: identisk med de foregående forbin-
delser i syreform.
UV (EtOH): $\lambda_{\text{max.}}$ = 288 nm, $\log \epsilon$ = 3,965.

Eksempel 9 (fremstilling af mellemprodukt)

- 20 Methylester af 6-hydroxy-7-oxo-11,15-diacetyl-13,14-di-
dehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclohexyl-PGI₂
1850 mg (3,76 mmol) 6-methoxy-11,15-diacetyl-13,14-
-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclohexyl-PGI₁-
-methylester opløses i 15 ml dioxan og 2 ml vand, og til
25 opløsningen sættes 650 mg (5,86 mmol) selendioxid, og
reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved 60°C. Reak-
tionsblandingen filtreres derpå, dioxan fjernes ved re-
duceret tryk, og remanensen fortyndes med 200 ml ethyl-
acetat. Opløsningen vaskes dernæst med 2 x 50 ml vand,
30 5% 's natriumhydrogencarbonatopløsning indtil en pH-værdi
på 7,5-8 og mættet saltopløsning, og den tørres over
magnesiumsulfat. Produktet isoleres ved kort-søjlechroma-
tografi ved anvendelse af 500 g "Kieselgel G"-silicagel
og som elueringsmiddel en 1:1-blanding af hexan og ethyl-
35 acetat i en mængde på 790 mg i form af en rød olie.
Tyndtlagschromatografi: R_f = 0,20 (1 hexan - ethylacetat).
IR (cm^{-1} , film): 3400, 2950, 2230, 1740, 1160.

0

Eksempel 10

Methylester af 7-oxo-11,15-diacetyl-13,14-didehydro-
-16,17,18,19,20-pentanon-15-cyclohexyl-PGI₂

- 750 mg (1,52 mmol) 6-hydroxy-7-oxo-11,15-diacetyl-
5 -13,14-didehydro-16,17,18,19,20-pentanon-15-cyclohexyl-
-PGI₂-methylester opløses i 30 ml benzen, og til opløs-
ningen sættes 5 mg p-toluensulfonsyre, hvorefter blandin-
gen omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur og i 3 timer
ved 60-65°C, medens opløsningsmiddel-vandet afdestilleres.
10 Under reaktionen afdestilleres ca. 10 ml benzen. Reak-
tionsblandingen afkøles derpå til stuetemperatur og om-
røres i 3 timer med 1 g neutralt aluminiumoxid. Aluminium-
oxid fjernes ved filtrering, og reaktionsblandingen renses
ved kort-søjlechromatografi (100 g "Kieselgel G"-silicagel,
15 elueringsmiddel: 2 hexan - 1 ethylacetat). Således isoleres
286 mg af det ønskede produkt i form af en farveløs olie.
Tyndtlagschromatografi: $R_f = 0,56$ (1 hexan - 1 ethylacetat).
UV (EtOH): $\lambda_{\max.} = 285 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4,01$.

20 Eksempel 11

Methylester af 7-oxo-13,14-didehydro-16,17,18,19,20-
-pentanon-15-cyclohexyl-PGI₂

- 250 mg (0,53 mmol) methylester af 7-oxo-13,14-
-didehydro-11,15-diacetyl-16,17,18,19,20-pentanon-15-
25 -cyclohexyl-PGI₂ opløses i 50 ml vandfri methanol, og
til opløsningen sættes 1 ml (1 mmol) 1 M methanolisk natri-
ummethoxidopløsning. Reaktionsblandingen henstilles natten
over, og opløsningsmidlet fjernes ved reduceret tryk ved
0°C. Remanensen opløses i en blanding af 50 ml ether og
30 5 ml vand, det fraskilte organiske lag vaskes med 10 ml
mættet saltopløsning, omrøres med 0,5 g neutralt aluminium-
oxid og 0,5 g aktivt kul i 10 minutter, filtreres og tør-
res over natriumsulfat i nærværelse af triethylamin. Efter
inddampning fås 143 mg af den ønskede forbindelse i form
35 af en farveløs olie.
Tyndtlagschromatografi: $R_f = 0,21$ (1 hexan - 1 ethylacetat).
UV (EtOH): $\lambda_{\max.} = 287 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3,98$.

0

Eksempel 12

Natriumsalt af 7-oxo-13,14-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclohexyl-PGI₂

- 113 mg (0,31 mmol) methylester af 7-oxo-13,14-didehydro-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclohexyl-PGI₂ opløses i 7 ml methanol og 3 ml vand, og til opløsningen sættes 2 ml (2 mmol) 1 M vandig natriumhydroxidopløsning, og opløsningen omrøres i 3 timer ved stuetemperatur. Methanol fjernes derpå ved reduceret tryk, og til remanensen sættes 10 ml destilleret vand. Den vandige opløsning vaskes med 2 x 5 ml ether, afkøles til 0°C og gøres sur til en pH-værdi på 5-6 ved tilsætning af ca. 2 ml kold 1 M vandig natriumhydrogensulfatopløsning og ekstraheres til sidst med 2 x 10 ml ethylacetat. Det vandige lag gøres yderligere surt med 0,1 M natriumhydrogensulfatopløsning til en pH-værdi på 3-4 og vaskes med 2 x 20 ml ethylacetat. De kombinerede ethylacetatlag vaskes med 2 x 10 ml mættet saltopløsning, omrøres i 10 minutter på 0,5 g neutralt aluminiumoxid og 0,2 g aktivt kul og filtreres. Til filtratet sættes 20 ml vand, og pH-værdien indstilles til 7,4-7,6 ved tilsætning af 0,1 N natriumhydroxidopløsning. Det organiske lag udrystes med 10 ml vand, og de kombinerede vandige lag inddampes, og således fås 78 mg af den ønskede forbindelse.
- Tyndtlagschromatografi: forbindelsen elueres i form af syre.

$R_f = 0,30$ (20 benzen - 10 dioxan - 1 eddikesyre).

IR (KBr, cm⁻¹): 3300, 2950, 2220, 1720, 1645.

30

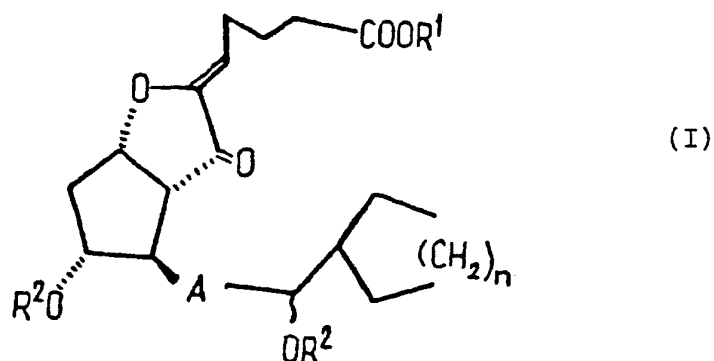
35

P a t e n t k r a v .

1. Racemiske og optisk aktive 7-oxo-prostacyclinderivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

5

10



15

hvor R^1 betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl eller en farmakologisk acceptabel kation, R^2 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkanoyl, A betyder ethylen, cis- eller trans-vinylen eller $-C\equiv C-$, og n betyder 2, 3 eller 4.

20

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er methylesteren af 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂.

25

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er natriumsaltet af 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂.

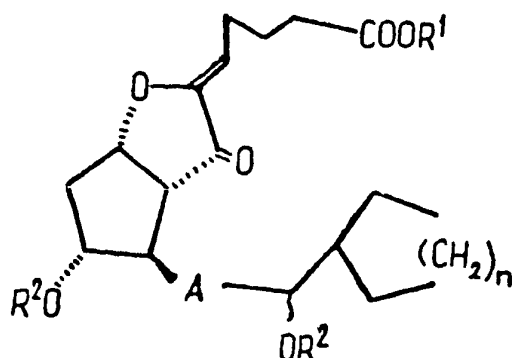
4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er tris-(hydroxymethyl)-amino-methansaltet af 7-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-15-cyclopentyl-PGI₂.

5. Fremgangsmåde til fremstilling af racemiske eller optisk aktive 7-oxo-prostacyclinderivater med den almene formel I

30

17

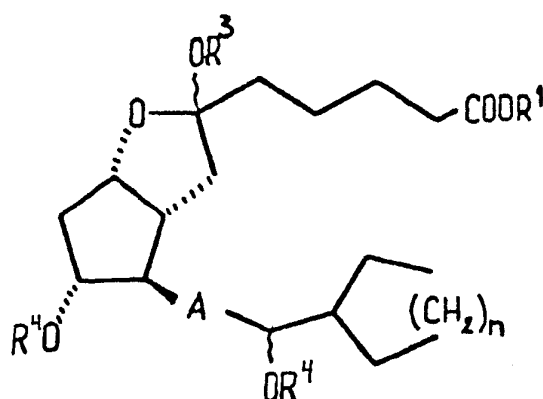
5



(I)

- 10 hvori R^1 betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl eller en farmakologisk acceptabel kation, R^2 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkanoyl, A betyder ethylen, cis- eller trans-vinylen eller $-C\equiv C-$, og n betyder 2, 3 eller 4, k e n - d e t e g n e t ved, at
- 15 a) en forbindelse med den almene formel

20



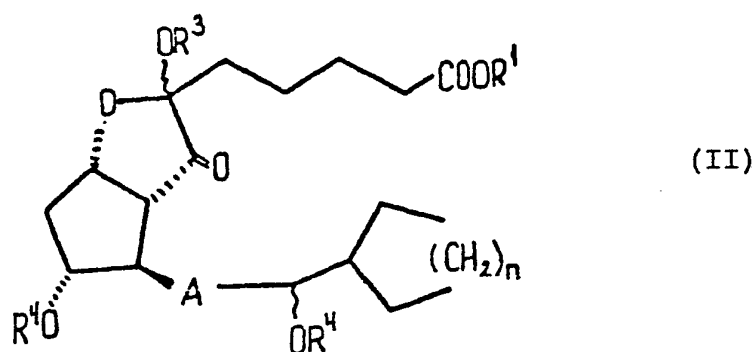
(IV)

25

- 25 hvori R^3 betyder hydrogen eller ligekædet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl, og R^1 , A og n har den ovennævnte betydning, og R^4 betyder hydrogen, C_{1-4} -alkanoyl eller en beskyttelsesgruppe valgt blandt benzoyl, benzoyl substitueret med C_{1-4} -alkyl eller halogen, tetrahydropyranyl, trialkylsilyl eller
- 30 alkoxyalkyl, oxideres, og den således fremkomne forbindelse med den almene formel

35

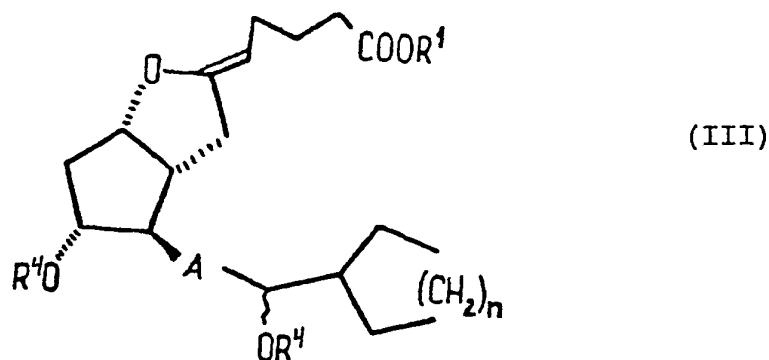
5



10 hvori R^1 , R^3 , R^4 , A og n har den ovennævnte betydning, opvarmes, eller

b) en forbindelse med den almene formel

15



20

hvor R^1 , A og n har den ovennævnte betydning, og R^4 betyder hydrogen, C_{1-4} -alkanoyl eller en beskyttelsesgruppe valgt blandt benzoyl, benzoyl substitueret med C_{1-4} -alkyl eller halogen, tetrahydropyranyl, trialkylsilyl eller alkoxyalkyl, oxideres, hvorefter eventuelle beskyttelsesgrupper R^4 fjernes, carboxylgruppen eventuelt frigøres fra esteren deraf, og/eller en forbindelse, hvori R^1 betyder hydrogen, eventuelt omdannes til en forbindelse med formlen I, hvori

30 R^1 betyder en farmakologisk acceptabel kation.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g - n e t ved, at en forbindelse med den almene formel (IV), hvori R^1 , R^3 , R^4 , A og n har den ovennævnte betydning, oxideres med selendioxid i et vandigt opløsningsmiddel.

35

7. Fremgangsmåde ifølge variant a) i krav 5, k e n - d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel

(II), hvori R^1 , R^3 , R^4 , A og n har den ovennævnte betydning, opvarmes i et opløsningsmiddel i nærværelse af en syrekatalysator eller uden opløsningsmiddel ved 50-200°C.

8. Fremgangsmåde ifølge variant b) i krav 5, k e n -
5 d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel (III), hvori R^1 , R^4 , A og n har den ovennævnte betydning, oxideres i et vandfrit opløsningsmiddel med selendioxid.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g -
n e t ved, at en forbindelse med den almene formel (IV),
10 hvori R^1 , R^3 , R^4 , A og n har den ovennævnte betydning, oxideres med 1,1-10 ækvivalenter selendioxid ved 20-200°C i vandig dioxan eller dimethoxyethan.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g -
n e t ved, at en forbindelse med den almene formel (II),
15 hvori R^1 , R^3 , R^4 , A og n har den ovennævnte betydning, opvarmes i et aromatisk opløsningsmiddel eller et halogeneret og/eller dipolært aprotisk opløsningsmiddel i nærværelse af p-toluensulfonsyre eller svovlsyre.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g -
20 n e t ved, at en forbindelse med den almene formel II, hvori R^1 , R^3 , R^4 , A og n har den ovennævnte betydning, opvarmes i benzen eller toluen i nærværelse af en p-toluensulfonsyrekatalysator ved 60°C.

12. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g -
25 n e t ved, at der foretages oxidation i et etheropløsningsmiddel, fortrinsvis i dioxan, med 1,1-10 ækvivalenter, fortrinsvis 1,3-1,5 ækvivalenter selendioxid, ved 20-200°C, fortrinsvis ved 80-90°C.

13. Antikoagulerende og trachea-afslappende farmaceu-
30 tisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder en forbindelse med den i krav 1 angivne almene formel I, hvori R^1 betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl eller en farmakologisk acceptabel kation, R^2 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkanoyl, A betyder
35 ethylen, cis- eller trans-vinylen eller $-C\equiv C-$, og n betyder 2, 3, eller 4.