

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 672 313 A5

⑤1 Int. Cl.⁴: C 07 C 177/00
C 08 B 37/16
A 61 K 31/557

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

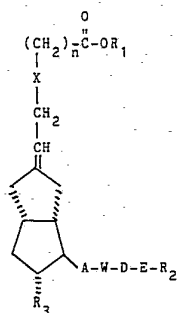
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer:	3687/87	⑦3 Inhaber:	Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen, Berlin 65 (DE)
②2 Anmeldungsdatum:	09.03.1987	⑦2 Erfinder:	Skuballa, Werner, Berlin 28 (DE) Vorbrüggen, Helmut, Berlin 27 (DE) Dahl, Helmut, Berlin 28 (DE) Stürzebecher, Claus-Steffen, Berlin 46 (DE) Thierauch, Karl-Heinz, Berlin 37 (DE)
③0 Priorität(en):	07.03.1986 DE 3608088	⑦4 Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich
②4 Patent erteilt:	15.11.1989	⑧6 Internationale Anmeldung:	PCT/DE 87/00106 (De)
④5 Patentschrift veröffentlicht:	15.11.1989	⑧7 Internationale Veröffentlichung:	WO 87/05294 (De) 11.09.1987

⑤4 Cyclodextrinclathrate von Carbacyclinanaloga und diese enthaltende Mittel.

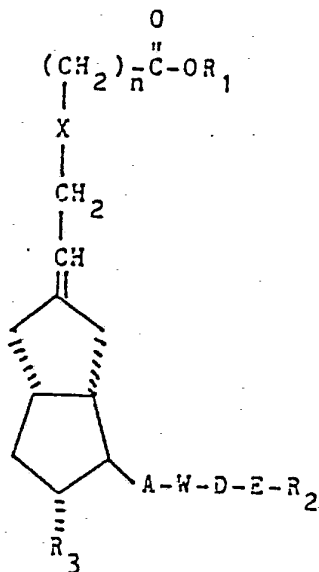
⑤7 Die neuen Cyclodextrin-Clathrate sind solche von Carbacyclinanaloga der Formel I



worin die Substituenten im Anspruch 1 definiert sind.
Diese Verbindungen wirken blutdrucksenkend und bronchodilatorisch.

PATENTANSPRÜCHE

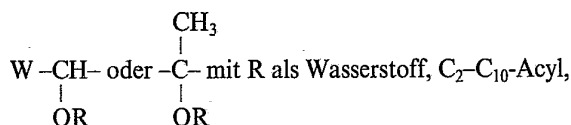
1. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, dass sie als wirksame Komponente ein Cyclodextrin-Clathrat eines Carbacyclins der allgemeinen Formel I



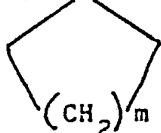
worin

R_1 ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 10-C-Atomen,

A eine $trans-CH=CH-$ oder eine $-C\equiv C-$ Gruppe,



Benzoyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Trimethylsilyl, Tribenzylsilyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl, wobei die OR -Gruppe α - oder β -ständig sein kann, D die Gruppe $-C-CH_2-$, eine geradkettige,



gesättigte Alkylengruppe mit 1-10 C-Atomen oder eine verzweigte gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 2-10 C-Atomen, wobei die Alkylengruppen gegebenenfalls durch Fluoratom substituiert sein können,

m die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

E eine Direktbindung, eine $-C=C-$ Gruppe oder eine $-CR_4=CR_5$ -Gruppe darstellt, wobei R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen und R_5 Wasserstoff, Halogen oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen bedeuten,

R_2 eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-10 Ring-C-Atomen, die durch Alkylgruppen mit 1-4 C-Atomen substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe mit 6-10 C-Atomen oder eine heterocyclische Gruppe und

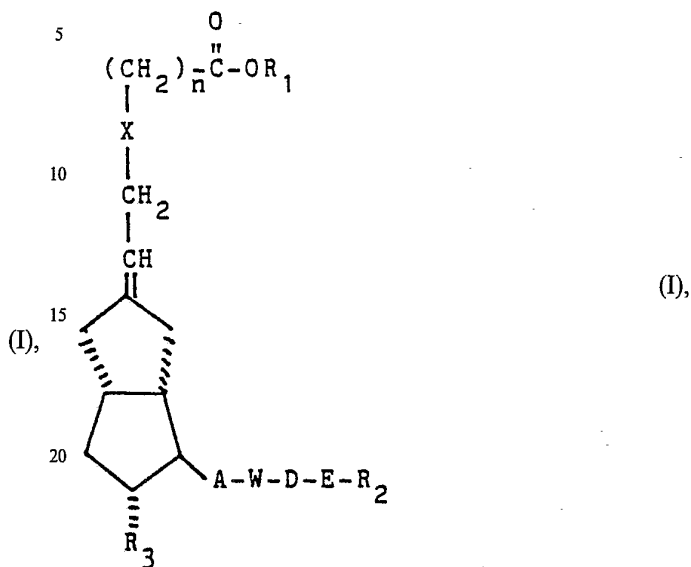
R_3 OR mit R als Wasserstoff, C_2-C_{10} -Acyl, Benzoyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Trimethylsilyl, Tribenzylsilyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl,

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

X eine CH_2 -Gruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten, zusammen mit pharmazeutisch unbedenklichen Trägersubstanzen und Hilfsstoffen enthalten.

2

2. Verfahren zur Herstellung von Cyclodextrin-Clathraten von Carbacyclinanaloga der Formel I

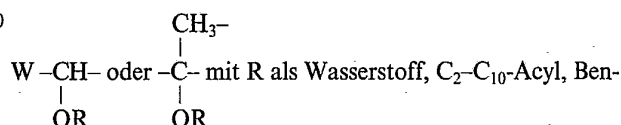


worin

R_1 ein Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 10-C-Atomen,

A eine $trans-CH=CH-$ oder eine $-C\equiv C-$ Gruppe,

30

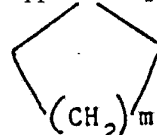


35

zoyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Trimethylsilyl, Tribenzylsilyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl, wobei die OR -Gruppe α - oder β -ständig sein kann,

D die Gruppe $-C-CH_2-$, eine geradkettige, gesättigte

40



45 Alkylengruppe mit 1-10 C-Atomen oder eine verzweigte gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 2-10 C-Atomen, wobei die Alkylengruppen gegebenenfalls durch Fluoratom substituiert sein können,

m die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

50

E eine Direktbindung, eine $-C\equiv C-$ Gruppe oder eine $-CR_4=CR_5$ -Gruppe darstellt, wobei R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen und R_5 Wasserstoff, Halogen oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen bedeuten,

55

R_2 eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-10 Ring-C-Atomen, die durch Alkylgruppen mit 1-4 C-Atomen substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe mit 6-10 C-Atomen oder eine heterocyclische Gruppe und

60

R_3 OR mit R als Wasserstoff, C_2-C_{10} -Acyl, Benzoyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Trimethylsilyl, Tribenzylsilyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl,

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

65

X eine CH_2 -Gruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man die Carbacyclinanaloga der Formel I oder deren Natriumsalze, wenn R_1 in Formel I Wasserstoff darstellt, in Ethanol, Aceton oder Diethylether auflöst und mit wässrigen Lösungen von α -, β - oder γ -Cyclodextrin bei 20°-80 °C umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung des Clathrats (5E)-(16 RS)-16-Methyl-18, 18, 19, 19-tetradehydro-6a-carbaprostaglandin- I_2 - β -Cyclodextrin-Clathrat in dem stöchiometrischen Verhältnis 1:2.

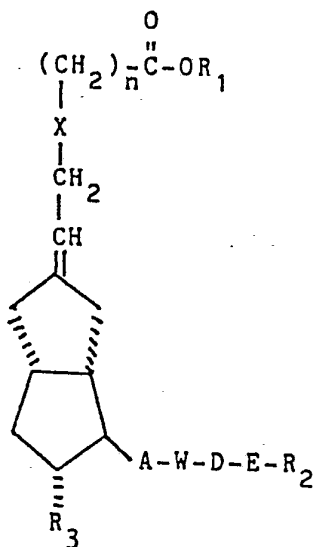
4. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung des Clathrats (5E)-(16S)-13,14-Didehydro-16, 20-dimethyl-3-oxa-18, 18, 19, 19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin- I_2 - β -cyclodextrin-Clathrat in dem stöchiometrischen Verhältnis 1:2.

5. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung des Clathrats (5E)-(16S)-13,14-Didehydro-1 a, 1b-dihomo-16, 20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carbaprostaglandin- I_2 - β -Cyclodextrin-Clathrat in dem stöchiometrischen Verhältnis 1:3.

6. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von (5E)-(16S)-13,14,18,18,19,19-Hexadehydro-16,20-dimethyl-6a-carba-prostaglandin- I_2 - β -Cyclodextrin-Clathrat in dem stöchiometrischen Verhältnis 1:2.

7. Verfahren zur Herstellung von Cyclodextrin-Clathraten von Carbacyclinanaloga der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man Alkylester der Formel I mit NaOH verseift und die entstandenen Natriumsalze nach dem Verfahren nach Anspruch 2 mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin umsetzt.

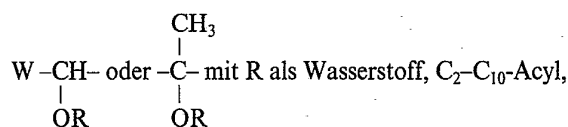
8. Cyclodextrin-Clathrate eines Carbacyclins der allgemeinen Formel I



worin

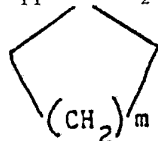
R_1 ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 10-C-Atomen,

A eine trans-CH=CH- oder eine -C $\equiv$ C-Gruppe,



Benzoyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Trimethylsilyl, Tribenzylsilyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl, wobei die OR-Gruppe α - oder β -ständig sein kann,

D die Gruppe -C-CH $_2$ -, eine geradkettige, gesättigte



Alkylengruppe mit 1-10 C-Atomen oder eine verzweigte gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 2-10 C-Atomen, wobei die Alkylengruppen gegebenenfalls durch Fluor- atome substituiert sein können,

m die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

E eine Direktbindung, eine -C $\equiv$ C-Gruppe oder eine -CR $_4$ =CR $_5$ -Gruppe darstellt wobei R $_4$ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen und R $_5$ Wasserstoff, Halogen oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen bedeuten,

R $_2$ eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-10 Ring-C-Atomen, die durch Alkylgruppen mit 1-4 C-Atomen substituiert sein kann oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe mit 6-10 C-Atomen oder eine heterocyclische Gruppe und

R $_3$ OR mit R als Wasserstoff, C $_2$ -C $_{10}$ -Acyl, Benzoyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Trimethylsilyl, Tribenzylsilyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl,

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

X eine -CH $_2$ -Gruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten.

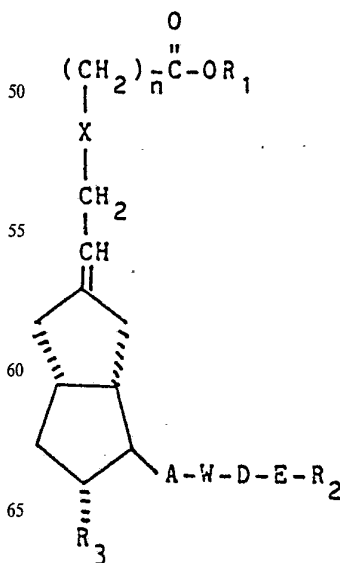
BESCHREIBUNG

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Cyclodextrin-clathrate von Carbacyclinanaloga und diese enthaltende Mittel. In der japanischen Offenlegungsschrift J 56 15 00 39 werden allgemein Carbacyclin-Cyclodextrin-Einschlussverbindungen beschrieben. Carbacyclinanaloga sind pharmakologisch und medizinisch wertvolle Wirkstoffe, deren Herstellung und Anwendung beispielsweise in DE-OS 2 845 770, 3 306 123, 3 226 550 beschrieben sind. Diese Substanzen besitzen gegenüber dem entsprechenden natürlichen Prostacyclin bei ähnlichem Wirkungsspektrum eines wesentlich verbesserte Spezifität und vor allem wesentlich längere Wirkung.

Die in den erwähnten Offenlegungsschriften beschriebenen Carbacyclinanaloga liegen oft nicht kristallin vor, wodurch ihrer pharmazeutischen Anwendung Grenzen gesetzt sind. Hinzu kommt nicht eine begrenzte Wasserlöslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit.

Es wurde nun gefunden, dass Einschlussverbindungen dieser Carbacyclinanaloga mit Cyclodextrinen die genannten Nachteile nicht besitzen, d.h. ihre Wasserlöslichkeit wird verbessert, die Lösungsgeschwindigkeit wird gesteigert und die Einschlussverbindungen liegen in kristalliner Form vor. Ausserdem wird ihre Stabilität beispielsweise gegenüber Wärme, Licht und Sauerstoff erhöht und ihre galenische Zubereitung (Herstellen von Lösungen oder Tabletten) erleichtert.

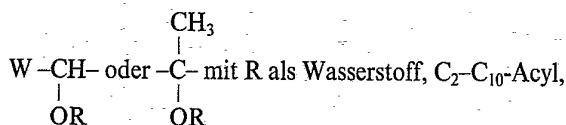
Die Erfindung betrifft Cyclodextrin-Clathrate von Carbacyclinanaloga der allgemeinen Formel I



worin

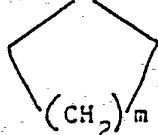
R₁ ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 10-C-Atomen,

A eine trans-CH=CH- oder eine -C≡C-Gruppe,



Benzoyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Trimethylsilyl, Tribenzylsilyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl, wobei die OR-Gruppe α- oder β-ständig sein kann,

D die Gruppe -C-CH₂-, eine geradkettige, gesättigte



Alkylengruppe mit 1-10 C-Atomen oder eine verzweigte gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 2-10 C-Atomen, wobei die Alkylengruppen gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert sein können.

m die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

E eine Direktbindung, eine -C≡C-Gruppe oder eine -CR₄=CR₅-Gruppe darstellt, wobei R₄ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen und R₅ Wasserstoff, Halogen oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen bedeuten,

R₂ eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-10 Ring-C-Atomen, die durch Alkylgruppen mit 1-4 C-Atomen substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe mit 6-10 C-Atomen oder eine heterocyclische Gruppe und

R₃ OR mit R als Wasserstoff, C₂-C₁₀-Acyl, Benzoyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Trimethylsilyl, Tribenzylsilyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl,

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

X eine -CH₂-Gruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I stellen sowohl (5E)- als auch (5Z)-Isomere dar.

Besonders bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung sind β-Cyclodextrinclathrate der Formel I, in denen A eine Acetylengruppe darstellt sowie Iloprost-β-Cyclodextrin-clathrat, das in J A 56 15 00 39 nicht namentlich genannt wird.

Als Alkylgruppen R₁ und R₂ kommen gerad- und verzweigt-kettige, gesättigte Alkylreste mit 1-10, insbesondere 1-7 C-Atomen, in Frage. Beispielsweise genannt seien Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-.

Die Cycloalkylgruppen R₂ können im Ring 3-10, vorzugsweise 3-6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Ringe können durch Alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielsweise seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methylcyclohexyl und Adamantyl.

Als substituierte bzw. unsubstituierte Arylgruppen R₂ kommen beispielsweise in Betracht: Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die jeweils durch 1-3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1-3 Alkylgruppen mit jeweils 1-4 C-Atomen, eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Trifluormethyl-, Carboxyl-, C₁-C₄-Alkoxy- oder Hydroxygruppe substituiert sein können. Bevorzugt ist die Substitution in 3- und 4-Stellung am Phenylring zum Beispiel durch Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkoxy oder Trifluormethyl oder in 4-Stellung durch Hydroxy.

Als heterocyclische Gruppen R₂ kommen 5- und 6-gliedrige Heterocyclen in Frage, die wenigstens 1 Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten.

Beispielsweise seien genannt 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 3-Furyl, 3-Thienyl u.a.

Als Alkylengruppe D kommen geradkettige mit 1-10 C-Atomen oder verzweigt-kettige, gesättigte und ungesättigte Alkylengruppen mit 2-10 C-Atomen, vorzugsweise mit 1-5 C-Atomen bzw. 2-5 C-Atomen, in Frage, die gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert sein können. Beispielsweise seien genannt: Methylen, Fluormethylen, Ethylen, 1,2-Propylen, Ethylethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, 1-Methyltetramethylen, 1-Methyltrimethylen.

Die Alkylgruppen R₄ und R₅ stellen geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylgruppen mit 1-5 C-Atomen dar, wie sie bereits für R₁ und R₂ genannt wurden. R₅ als Halogen kann Chlor und Brom, vorzugsweise Chlor, sein.

Die funktionell abgewandelten Hydroxygruppen in W und R₃ sind Acyloxygruppen mit 2-10 C-Atomen, Benzoyloxy-, Tetrahydropyranyloxy-, Tetrahydrofuranyloxy-, Trimethylsilyloxy-, Tribenzylsilyloxy- oder Dimethyl-tert.-butylsilyloxy.

Zur Herstellung der erfindungsgemässen Clathrate werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem pharmakologisch unbedenklichen Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol, vorzugsweise Ethanol, einem Keton, z.B. Aceton oder einem Ether, z.B. Diethylether, aufgelöst und mit wässrigen Lösungen von α-, β- oder γ-Cyclodextrin, vorzugsweise β-Cyclodextrin, bei 20-80 °C vermischt, oder es werden die Säuren in Form der wässrigen Lösungen ihrer Salze, z.B. der Natrium- oder Kaliumsalze mit dem Cyclodextrin versetzt und nach Lösung mit der äquivalenten Menge einer Säure, z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure, versetzt.

Hierbei oder nach dem Abkühlen kristallisieren die entsprechenden Clathrate aus. Man kann aber auch ölige bzw. kristalline Carbacyline der Formel I durch längeres Rühren bei Raumtemperatur mit einer wässrigen Lösung von Cyclodextrinen in entsprechende Kristallisate überführen. Die Clathrate können durch Absaugen und Trocknen als feste, frei fließende Kristalle isoliert werden.

Durch Wahl der geeigneten Cyclodextrin- und Wassermengen lassen sich die Clathrate in stöchiometrischer Zusammensetzung mit einem reproduzierbaren Wirkstoffgehalt erhalten.

Die entsprechend dieser Erfindung hergestellten Clathrate sind wertvolle Pharmaka.

Die Clathrate können in ihrer wasserfreien, hygroskopischen Form oder in einer wasserhaltigen, wenig hygroskopischen Form Verwendung finden.

Die neuen Clathrate der Carbacyline nach Formel I liegen im stöchiometrischen Verhältnis von Carbacylin: β-Cyclodextrin = 1:2 (3) vor.

Die Dosis der Verbindung ist 1-1 500 µg/kg/Tag, wenn sie am menschlichen Patienten verabreicht werden. Die Einheitsdosis für den pharmazeutisch akzeptablen Träger beträgt 0,01-100 mg.

Die Clathrate dieser Erfindung wirken blutdrucksenkend und bronchodilatatorisch. Sie sind weiterhin geeignet zur Hemmung der Thrombozyten-Aggregation.

Sie wirken cytoprotektiv am Magen, Darm, Herz, an der Leber, Niere und am Pankreas. Folglich stellen die neuen Cyclodextrin-Clathrate der Formel I wertvolle pharmazeutische Wirkstoffe dar. Darüber hinaus weisen sie bei ähnlichem Wirkungsspektrum, verglichen mit entsprechenden Prostaglandinen, eine höhere Spezifität und vor allem eine wesentlich längere Wirksamkeit auf. Im Vergleich zu PGI₂ zeichnen sie sich durch grössere Stabilität aus. Die hohe Gewebsspezifität der neuen Prostaglandine zeigt sich bei der Untersuchung an glattemuskulären Organen, wie zum Beispiel am Meerschweinchenileum oder an der isolierten Kaninchentrachea, wo eine wesentlich geringere Stimulation zu

beobachten ist als bei der Applikation natürlicher Prostaglandine vom E-, A- oder F-Typ.

Die neuen Carbacyclin-Clathrate besitzen die für Prostaglandine typischen Eigenschaften, wie zum Beispiel Senkung des peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes, Inhibierung der Thrombozytenaggregation und Auflösung von Plättchenthromben, myocardiale Zytoprotektion und damit Senkung des systemischen Blutdruckes ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken; Behandlung von Schlaganfall, Prophylaxe und Therapie koronarer Herzerkrankungen, koronarer Thrombose, des Herzinfarktes, peripherer Arterienerkrankungen, Arteriosklerose und Thrombose, Prophylaxe und Therapie ischaemischer Attacken des ZNS-Systems, Therapie des Schocks, Inhibierung der Bronchokonstriktion, Inhibierung der Magensäuresekretion, Zytoprotektion der Magen- und Darmschleimhaut, Zytoprotektionen in der Leber, Niere Herz und im Pankreas, auch bei Organtransplantationen, antiallergische Eigenschaften, Senkung des pulmonalen vaskulären Widerstandes und des pulmonalen Blutdruckes, Förderung der Nierendurchblutung, Anwendung anstelle von Heparin oder als Adjuvans bei der Dialyse der Hämodilution, Konservierung von Blutplasmakonserven, besonders von Blutplättchenkonserven, Inhibierung von Geburtswunden, Behandlung von Schwangerschaftstoxikose, Erhöhung der zerebralen Durchblutung etc. Ausserdem besitzen die neuen Carbacyclin clathrate antiproliferative und antidiarrhoegene Eigenschaften. Die Carbocycline dieser Erfindung können auch in Kombination, zum Beispiel mit β -Blockern oder Diuretika, verwendet werden.

Die Carbacyclinclathrate dieser Erfindung können auch in Kombination, zum Beispiel mit β -Blockern, Diuretika, Phosphodiesterasehemmern, Calciumantagonisten, nicht-steroidalen Entzündungshemmern, Leukotriensynthesehemmern, Leukotrienantagonisten, Thromboxansynthesehemmern oder Thromboxanantagonisten verwendet werden.

Die erfindungsgemässen Clathrate können in flüssigen oder festen galenischen Formulierungen verwendet werden, wobei die Formulierungen enteral, parenteral, vaginal oder rektal verabreicht werden können oder sie können auch in chirurgisches Nahtmaterial und in Kunststoffe eingebaut werden.

Zur Herstellung von Tabletten wird das Prostaglandin-Cyclodextrin-Clathrat mit Trägersubstanzen und Hilfsstoffen wie Laktose, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumstearat vermischt.

Zur Herstellung von Lösungen für die enterale und parenterale Anwendung werden die wässrigen Cyclodextrin-Clathrat-Lösungen zusammen mit Laktose lyophilisiert. Anschliessend können die Lyophilisate mit physiologischer Kochsalzlösung auf die gewünschte Konzentration gebracht werden.

Die Erfindung umfasst daher pharmazeutische Präparate und Formulierungen, die als Wirkstoff ein Cyclodextrin-Clathrat eines Carbacyclinanalogons enthalten.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert:

Beispiel 1

Man löst 560 mg β -Cyclodextrin in 4 ml Wasser bei 80 °C, kühlt auf 60 °C ab und tropft diese Lösung zu einer 60 °C heissen Lösung von 18 mg (5E)-(16R S)-16-Methyl-18, 18, 19, 19-tetradehydro-6a-carbaprostaglandin- I_2 in 0,3 ml Äthanol. Man rührt 4 Stunden bei 60 °C, 1 Stunde bei 45 °C und 16 Stunden bei 25 °C. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit 20 ml einer Mischung aus Wasser/Äthanol (1:1) gewaschen und 8 Stunden bei 0,1 Torr und 25 °C über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 340 mg frei

fließende Kristalle des β -Cyclodextrin-Clathrates des o.a. Carbacyclinanalogons.

Der Gehalt an Carbacyclinanalogon im Clathrat wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt und betrug 4,23%.

Beispiel 2

Man rührt 1 g (5E)-(16S)-13, 14-Didehydro-16, 20-dimethyl-3-oxa-18, 18, 19, 19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin- I_2 mit 30,3 g β -Cyclodextrin in 214 ml Wasser 48 Stunden bei 25 °C. Der Feststoff wird abgesaugt, mit 15 ml einer Mischung aus Wasser/Äthanol (1:1) gewaschen und 24 Stunden bei 0,1 Torr und 25 °C über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 22,45 g frei fließende Kristalle des β -Cyclodextrin-Clathrats des o.a. Carbacyclinanalogons.

Der Gehalt an Carbacyclinanalogon im Clathrat wurde durch Titration bestimmt und betrug 3,5%.

Beispiel 3

Man löst 41,75 g β -Cyclodextrin in 298 ml Wasser bei 80 °C und tropft eine Lösung von 1,5 g (5E)-(16S)-13, 14-Didehydro-1a, 1b-dihomo-16, 20-dimethyl-3-oxa-18, 18, 19, 19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin- I_2 in 24 ml Äthanol innerhalb von 15 Minuten zu. Man rührt 4 Stunden bei 60 °C und lässt dann über Nacht unter Rühren abkühlen. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit 50 ml einer Mischung aus Wasser/Äthanol (1:1) gewaschen und 24 Stunden bei 0,1 Torr und 25 °C über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 38 g frei fließende Kristalle des β -Cyclodextrin-Clathrates des o.a. Carbacyclinanalogons.

Der Gehalt an Carbacyclinanalogon im Clathrat wurde durch Titration bestimmt und betrug 3,3%.

Beispiel 4

Man rührt 0,5 g (5E)-(16S)-13,14-Didehydro-16,20-dimethyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carbaprostaglandin- I_2 mit 15 g β -Cyclodextrin in 110 ml Wasser 50 Stunden bei 25 °C. Der Feststoff wird abgesaugt, mit 10 ml einer Mischung aus Wasser-Äthanol (1 + 1) gewaschen und 24 Stunden bei 0,2 Torr und 25 °C über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 11 g freifließende Kristalle des β -Cyclodextrin-Clathrats des o.a. Carbacyclinanalogons.

Der Gehalt an Carbacyclinanalogon im Clathrat wurde durch Titration bestimmt und betrug 3,6%.

Beispiel 5

Man löst 57,75 g β -Cyclodextrin bei 45 °C in 1,53 l Wasser, tropft innerhalb von 30 Minuten unter Rühren eine Lösung von 7,633 g (5E)-(16RS)-16-Methyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carbaprostaglandin- I_2 in 45 ml Ethanol dazu und spült mit 5 ml Ethanol nach. Man kühlt innerhalb von 1 Stunde auf 25 °C ab, rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur und 3 Stunden im Eisbad. Man saugt das Kristallisat ab und wäscht mit eiskaltem Wasser, Aceton und wieder mit Wasser.

a) Man trocknet im Vakuum, bis das Kristallisat beginnt, bei Umgebungstemperatur und -luftfeuchtigkeit wieder Wasser aus der Luft aufzunehmen und lässt das Gewicht konstant werden. Man erhält 56,01 g (93,9%) eines freifließenden Kristallisats, das 6% Wasser enthält und einen durch Titration ermittelten Wirkstoffgehalt von 12,8% aufweist.

b) Man trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid und erhält 52,7 g eines freifließenden, hygroskopischen Kristallisats, das einen durch Titration ermittelten Wirkstoffgehalt von 13,6% aufweist.

Beispiel 6

Man verseift 3,877 g (5E)-(16S)-13,14-Didehydro-16,20-

dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin- I₂-tert. butylester mit 11,7 ml 1n-Natronlauge, extrahiert Verunreinigungen mit Diethylether und verdünnt mit Wasser auf 660 ml Lösung. Man gibt 24,52 g β -Cyclodextrin zu und erwärmt unter Rühren auf 26 °C bis zur Lösung. Man gibt innerhalb von 30 Minuten 11,7 ml 1n-Salzsäure dazu und rührt 90 Minuten. Man erwärmt auf 55 °C, kühlt innerhalb von 1 Stunde auf 25 °C ab und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur und 2,5 Stunden im Eisbad. Man saugt das Kristallisat ab, wäscht mit Eiswasser und trocknet wie im Beispiel 4 beschrieben.

a) Man erhält 22,53 g (89,2%) eines freifliessenden Kristallisats, das 7,2% Wasser enthält und einen durch Titration ermittelten Wirkstoffgehalt von 13,36% aufweist.

b) Man erhält 21,0 g eines freifliessenden, hygroskopischen Kristallisats, das einen durch Titration ermittelten Wirkstoffgehalt von 14,3% aufweist.

Beispiel 7 -

Man löst 14,30 g β -Cyclodextrin bei 50 °C in 205 ml Wasser, tropft innerhalb von 30 Minuten unter Rühren eine

Lösung von 1,456 g (5E)-(16S)-13,14-Didehydro-1a, 1b-dihomo-16,20-dimethyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin- I₂ in 6 ml Ethanol dazu und spült mit 1,2 ml Ethanol nach. Man kühlt innerhalb von 1 Stunde auf 23 °C ab, rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur und 18 Stunden im Eisbad. Man saugt das Kristallisat ab, wäscht mit eiskaltem Wasser und trocknet wie im Beispiel 4 beschrieben.

a) Man erhält 14,155 g (95,8%) eines freifliessenden Kristallisats, das 7,6% Wasser enthält und einen durch Titration ermittelten Wirkstoffgehalt von 9,9% aufweist.

b) Man erhält 13,1 g eines freifliessenden, hygroskopischen Kristallisats, das einen durch Titration ermittelten Wirkstoffgehalt von 10,7% aufweist.

Beispiel 8

(5E)-(16S)-13,14,18,18,19,19-Hexadehydro-16,20-dimethyl-6 a-carba-prostaglandin- I₂ - β -Cyclodextrinlathrat analog Beispiel 1 aus (SE)-(16S)-13,14,18,18,19,19-Hexadehydro-16, 20-dimethyl-6 a-carba-prostaglandin-I₂ und β -Cyclodextrinlathrat.