

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

191 357 B

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(21) 1106/82

(22) A bejelentés napja: 82. 04. 09.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) DE

(32) 81. 04. 13. 81. 11. 13.

(31) (P 31 15 997.4); (P 31 45 830.0)

Nemzetközi
osztályjelzet:

(51) Int. Cl.₄:

C 07 D 413/02;

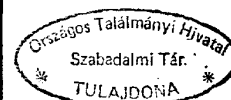
C 07 D 417/02;

C 07 D 403/02;

C 07 C 177/00

(41) (42) Közzététel napja: 83. 10. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 12. 20.



Feltaláló(k): (72)

Dr. Vorbrüggen Helmut vegyész, dr. Town Michael-Harold gyógyszerész, dr. Elger Walter
endrokinológus, dr. Schillinger Ekkehard vegyész, Nyugat-Berlin, WB

Szabadalmaz: (73)

Schering AG., Nyugat-Berlin, WB
és Bergkamen, DE

(54)

ELJÁRÁS ÚJ PROSZTAGLANDIN- ÉS PROSZTACIKLIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, nitrogéntartalmú, telítetlen heterociklusos vegyületek előállítására, amelyek egy további oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaznak és prosztoglandin D, E, F vagy I által szubsztituáltak – ahol

R₁ jelentése egy (1) általános képletű prosztoglandin-maradék, vagy

R₁ jelentése egy (2) általános képletű prosztaciklin-maradék, vagy

R₁ jelentése (3) általános képletű prosztaciklinmaradék,

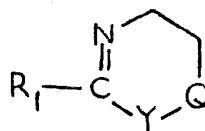
Y jelentése oxigén-, kénatom vagy iminocsoport,

Q jelentése >(CR₆R₇)_p általános képletű csoport, ahol

p értéke 0 vagy 1,

R₆ és R₇ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő, hörgőtágító és trombocitaaggregáció-gátló hatású gyógyszerek hatóanyagaként alkalmazhatók.



(1)

A találmány tárgya eljárás új prasztaglandinok és prosztaciklinek előállítására és gyógyszerként való alkalmazására.

Háromszorosan, négyszeresen (arachidonsav) és öt-szörösen telítetlen, természetes előfordulását 20 szénatomos zsírsavak biológiai átalakulási termékei közül mindenekelőtt a prasztaglandinok, prosztaciklinek és tromboxánok nagy gyógyászati jelentőségűek, különösen analógaik formájában.

Ezen anyagoknak a receptorral való kölcsönhatása, azaz a biológiai hatás szelektivitása és időtartama, valamint az anyagcsere (β -oxidáció) szempontjából nagy fontosságú az 1-karboxilcsoport funkcionálitása. Az 1-karbonsavakkal összehasonlítva az 1-észterek, az 1-amidok és különösen az 1-szulfonamidok vagy az 1-acil-amidok eltérő biológiai hatásspektrummal rendelkeznek (például T. K. Schaaf és H. J. Hess, J. Med. Chem. 22, 1340 [1979]).

Azonban e csoportok – mint az 1-észterek vagy amidok – vagy semlegesek, vagy – mint az 1-acil-szulfonamidok – savasak. Ezért nagyon fontos volt a prasztaglandinok, prosztaciklinek és tromboxánok, valamint analógaik 1-karboxilcsoportját bázikus származékká átalakítani, értékük megváltoztatása nélkül.

A 30 47 759számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali iratban közölt új eljárás segítségével most már könnyen végrehajtható a prasztaglandinok, prosztaciklinek, valamint származékaik 1-karboxilcsoportját a megfelelő bázikus Δ^2 -oxazolinná, Δ^2 -tiazolinná, illetve Δ^2 -imidazolinná, valamint nagyobb szénláncú analógokká, mint például 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazinná, 5,6-dihidro-4H-1,3-tiazinná és tetrahidropirimidinná átalakítani.

Ezeknek az új származékoknak megváltozott és szelektív biológiai hatásspektruma van és különösen a prosztaciklinek esetében kémiai és metabolikus szempontból jelentősen stabilabbak és ezért hosszabb ideig hatásosak, mint a prosztaciklin (PGI_2).

A találmány tárgya (I) általános képletű, nitrogéntartalmú, telítetlen, heterociklusos vegyületek, amelyek egy további oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaznak és prasztaglandin F vagy I által szubsztituáltak, előállítása – ahol

R_1 jelentése egy (I) általános képletű prasztaglandin-maradék – ahol

D jelentése hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkanol-oxi-csoport – vagy

R_1 jelentése egy (2) általános képletű prosztaciklin-maradék – ahol

Z_1 jelentése $-\text{CH}_2$ -csoport vagy oxigénatom,
 Z_2 jelentése bróm-, hidrogénatom vagy cianocsoport,

X_4 jelentése metilencsoport vagy egy

R_{10}

$-\text{C}$

R_{11}

általános képletű csoport, ahol

R_{10} és R_{11} hidrogénatom vagy metilcsoport,

X_5 jelentése közvetlen kötés és

X_6

jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$

képletű csoport, vagy

R_1

jelentése egy (3) általános képletű prosztaciklin-maradék – ahol

X_2 jelentése $-\text{C}\equiv\text{C}-$ vagy transz- $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport,

X_3 jelentése $-\text{CH}(\text{OH})$ vagy $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)$

vagy $-\text{CH}-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ csoport,

X_4 jelentése $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ vagy $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ csoport,

X_5 jelentése metilencsoport vagy közvetlen kötés,

X_6 jelentése fenilcsoport, klór-fenoxi-csoport, vagy abban az esetben, ha X_5 közvetlen kötést jelent, akkor X_6 $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ vagy $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ csoportot képvisel,

X_7 jelentése $-\text{OH}$, $-\text{OCOCH}_3$ vagy $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ csoport, és

A_2 és B_2 jelentése együttesen etilencsoport, emellett az A_2 adott esetben két fluoratómmal lehet helyettesítve, és

Y jelentése oxigén-, kénatom vagy iminocsoport,

Q jelentése $>(\text{CR}_6\text{R}_7)_p$ általános képletű csoport, ahol

p értéke 0 vagy 1,

R_6 és R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport.

Ha R_6 és R_7 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent, e csoportok alatt metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil-, izohexilcsoportokat értünk.

A Q szubsztituensnek megfelelő $-(\text{R}_6\text{R}_7)_p$ általános képletű csoportban p értéke 0 vagy 1.

A találmány céljából tűztük ki az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárás kidolgozását. Ezen eljárás szerint valamely (II) általános képletű vegyületet – ahol R_1 jelentése a fenti és R_{12} hidrogénatomot vagy tri(1–6 szénatomos) alkil-szilil-csoportot jelent – adott esetben a szabad hidroxilcsoportok megvédése után egy (III) általános képletű aminnal – ahol Q és Y jelentése a fenti –, szerves foszfinok és perhalogénezett szénhidrogének segítségével, tercier bázisok jelenlétében reagáltatunk és kívánt esetben védett hidroxilcsoportokat teszünk szabaddá és/vagy szabad hidroxilcsoportokat észterezünk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyekben R_1 (3) általános képletű prosztaciklinrészt jelent, ahol A_2 , B_2 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 és X_7 a fentiekben megadott jelentésű, (IV) és (V) általános képletű bicklusos tiolakonokból kiindulva is előállíthatjuk metilén-dikloridban, acetonitrilben vagy N,N-dimetil-formamidban, adott esetben tercier bázis, mint trietil-amin jelenlétében, 0–40 °C hőmérsékleten, R és R' a prosztaciklin-kémiaiában megszokott csoportokat, R_{13} labilis csoportot, például klór-, bróm-, jódatomot, mezil-oxi- vagy tozil-oxi-csoportokat jelent, B_2 , A_2 , Y, Q jelentése a fentiekben megadott.

A szabad hidroxilcsoportok éter- és acil-védőcsoportjai a szakember előtt ismert csoportok. Előnyösek a könnyen lehasítható étercsoportok, mint például a tetrahidropiranyl-, tetrahidrofuranil-, α -etoxi-etil-, trimetil-szilil-, dimetil-terc-butil-szilil- és tri-p-benzil-szilil-csoport.

Acilcsoportokként példaképpen megemlíthetjük az acetyl-, propionil-, butiril- és benzoilcsoportot.

A (II) általános képletű kiindulási anyagokként tekintetbe jöhetnek mindazon prosztatlandinok és prosztaciklinek, amelyek az R_1 csoportra vezethetők vissza és az 1-helyzetben COOR_{12} csoportot tartalmaznak (R_{12} például hidrogénatomot, tri(1-4 szénatomos)-alkil-szilil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent).

Előnyös (III) általános képletű aminok a Δ^2 -N-heterociklusokká való ciklizáláshoz az öttagú gyűrűt tartalmazó sor számára az etanol-amin, 2-amino-propanol, 2-metil-2-amino-propanol, trisz(hidroxi-metil)-metil-amin, o-amino-fenol, ciszteamin, 1,2-etilén-diamin, o-fenilén-diamin, 1-amino-2-metil-amino-etán, 1-amino-2-fenil-amino- vagy 2-benzil-amino-etán, és a hattagú gyűrűt tartalmazó sor számára a 3-amino-propanol, 2,3,3-trimetil-3-amino-1-propanol, 3-amino-propántiol, 1,3-diamino-propánok, illetve a (III) általános képletű 1,3-diamino-propánok, ahol Y jelentése a fentiekben megadott, amennyiben név szerint nem említettük meg azokat. A p az (I) általános képletű Δ^2 -heterociklusok gyűrűnagyságát határozza meg. Így például p = 0 esetén Δ^2 -oxazolinok, Δ^2 -tiazolinok és Δ^2 -imidazolinok.

p = 1 esetén 5,6-dihidro-4-H-1,3-oxazinok, 5,6-dihidro-4H-1,3-tiazinok és tetrahidropirimidinok keletkeznek.

Szerves foszfinokként vagy foszfóniumsókként jön tekintetbe az $[(R_{13})_3P^+ - O - R_{14}]ClO_4^-$, $CF_3SO_3^-$, Cl^- , Br^- vagy J^- és az $(R_{13})_2P - R_{14}$, ahol R_{13} arilcsoportot (fenil-, α - vagy β -naftalin-, előnyösen fenilcsoport), aralkilcsoportot (7-10 szénatomszámmal a fentebb már megadottak szerint), alkilcsoportot (1-6 szénatomszámmal), cikloalkilcsoportot (5-7 szénatomszámmal), O-arilcsoportot (fenil-, α - vagy β -naftil-, előnyösen fenilcsoport), O-alkilcsoportot (1-6 szénatomszámmal) és di-(C_{1-4})alkil-amino-csoportot (előnyösen dimetil-amino-csoport), illetve a $[(C_6H_5)_3P^+ - O - P^+(C_6H_5)_3]2CF_3SO_3^-$, $\{[(CH_3)_2N]_3P^+ - O - P^+[N(CH_3)_2]_2CF_3SO_3^-\}$, illetve $[(CH_3)_2N]_3P^+ - ClO_4^-$, azaz

$R_{14} = O - P^+(C_6H_5)_3$; $OP^+[N(CH_3)_2]$; Cl .

Mivel a reakciósebesség a fent leírt sorrendben csökken, az $(R_{13})_3P$ csoportban az R_{13} arilcsoport, előnyösen a fenilcsoport a legreakcióképesebb. Ezért előnyben részesített reagensok a következők:

$(C_6H_5)_3P - CCl_4$, $C_6H_5P - C_2Cl_6$, $[(C_6H_5)_3P^+ - O - P^+(C_6H_5)_3]2CF_3SO_3^-$ illetve a

$[(C_6H_5)_3P^+ - Cl]Cl^-$;
 $[(C_6H_5)_3P^+ - Br]Br^-$;
 $[(C_6H_5)_3P^+ - J]J^-$;

$(C_6H_5)_2P - Cl$ vagy polimer aromás foszfinok, melyekben triaril-foszfinok egy polimer mátrixhoz kémiaiilag vannak kötve.

Elektrofil komponensekként polihalogénezett alifás, aromás szénhidrogének és karbonilvegyületeket használunk, mint CCl_4 (tetraklór-metán), $CBrCl_3$ (bróm-triklór-metán), CBr_2Cl_2 (dibrom-diklór-metán), CCl_3Br (klór-tribrom-metán), $C_6H_5 - CCl_3$ (benzo-triklorid), $CCl_3 - CO - CCl_3$ (hexaklór-aceton), $CCl_3 - CH_3$ (triklór-acetonitril), $CCl_3 - CHO$ (triklór-acetaldehid) és hasonlókat, de előnyösen CCl_4 -t; azoészterekként $R_{11}OOC - N = N - COOR_{11}$ általános képletű vegyületeket használunk, ahol R_{11} jelentése metil-, etil-, izo-

propil-, triklór-etil-csoport, előnyösen metil-, etil-csoport.

Tercier aminokként például trimetil-amint, trietil-amint, tri-n-propil-amint, tributil-amint, diizopropil-etil-amint, dicitlohexil-etil-amint, benzil-dimetil-amint, piridint, lutidint, kollidint, 2-dimetil-amino-piridint, 4-dimetil-amino-piridint, kinolint, 1,4-diazo-biciklo[4.3.0]non-5-ént (DBN), 1,8-diazo-biciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU), 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]-oktánt (DABCO), előnyösen trietil-amint és piridint használunk.

A reakciót protonmentes vízmentes oldószerben vagy oldószerkeverékben, mint tetraklór-metánban, kloroformban, metilén-klóriddban, benzolban, toluolban, dietil-éterben, tetrahidrofuranban, etil-acetátban, acetonitrilben, dimetil-formamidban vagy szulfolánban, előnyösen acetonitrilben, piridinben vagy dimetil-formamidban hajjuk végre.

A reakciót $-20^\circ C$ és $100^\circ C$, előnyösen $10^\circ C$ és $30^\circ C$ között végezzük el.

Célszerűen karboxil- vagy észtercsoportonként ekvivalens mennyiségű aminkomponenseket ($-$ hidroxil- és ω -merkaptó-amin és ω -diamin) használunk. A tercier foszfit (előnyösen trifenil-foszfit) és az elektrofil reagent (előnyösen tetraklór-metánt és hexaklór-etánt) a karboxilcsoportra vonatkoztatva 2-5-szörös moláris feleslegben, előnyösen 3-4-szeres moláris feleslegben alkalmazzuk. A foszfóniumsókból [például $[(C_6H_5)_3P^+ - O - P^+(C_6H_5)_3]2CF_3SO_3^-$] 2-3 ekvivalens szükséges.

A tercier aminból (előnyösen trietil-amin) célszerűen szintén 2-5 ekvivalens, előnyösen legalább 4 ekvivalens használunk, a trietil-amin-felesleg ugyanis elősegíti a karbonsavak aminsóinak oldhatóságát.

Mivel az $(R_{13})_3P$ triszubsztituált foszfinok (előnyösen trifenil-foszfin) és a halogénvegyületek (előnyösen tetraklór-metán) közötti reakció egész sor reakciótermék képződése mellett megy végbe (R. Appel, Angew. Chem. 87, 863 [1975] és az első reakciótermékek, például $[(C_6H_5)_3P^+ - CCl_3]Cl^-$ optimálisak a ciklizálás számára, célszerűen a trifenil-foszfit oldatban (előnyösen acetonitrilben) lassan csepegtetjük a többi reakciópartner keverékéhez, hogy a kívánt (I) általános képletű prosztatlandinokat vagy prosztaciklineket magas kitermeléssel állítsuk elő.

E vegyületek erősen inaktívált adszorbenseken, mint például alumínium-oxidon (IV-V aktivitású), vagy szilikagélen (melyhez 30-40 % vizet adtunk) kromatografálhatók, lehetőleg nyomás alkalmazása mellett, anélkül, hogy a kromatografálásnál az anyagok jelentősebb része lebomlana.

A 30 47 759 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozzatali iratban közölt eljárás szerint $R'COOH$ általános képletű szubsztituált karbonsavak (II) általános képletű aminok jelenlétében tercier foszfinokkal, különösen trifenil-foszfinnal, halogénvegyületek, különösen tetraklór-metán és tercier bázis, előnyösen trietil-amin vagy DBN, DBU jelenlétében, illetve $[(C_6H_5)_3P^+ - O - P^+(C_6H_5)_3]2CF_3SO_3^-$ reagenssel a már említett 2-szubsztituált Δ^2 -oxizolinokká, Δ^2 -imidazolinokká, illetve 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazinokká, 5,6-dihidro-4H-tiazinokká vagy tetrahidropirimidinokká alakíthatók át. Eközben izolálható közbelső termékeként mindig képződnek még nem ciklizált

ω -hidroxí-, ω -merkaptó- vagy ω -amino-alkil-amidok, amelyek a karbonsavakhoz hasonlóan ciklizálhatók.

Igy például a proszttaglandin- $F_2\alpha$ ($PGF_{2\alpha}$) a reakcióképes hidroxilcsoportok szililezés általi megvédése után (ha ezek a hidroxilcsoportok más védőcsoportokkal, mint acil-, tetrahidropiránil- vagy szililcsoportokkal nincsenek már amúgy is blokkolva) közvetlenül etanol-aminál trifenil-foszfín, tetraklór-metán és trietil-amin jelenlétében, vízmentes acetónitrilben vagy N,N-dimetil-formamidban perszililezett Δ^2 -oxazolinná alakítható át, melyről vizes vagy alkoholos lúggal a 9,11- és 15-helyzetű trimetil-szilil-csoportok könnyen eltávolíthatók.

A (II) általános képletű kiindulási proszttaglandinokat és prosztaciklineket, valamint analógjaikat közvetlenül, hidroxilcsoportjaik megvédése nélkül is, gondosan ellenőrzött körülmények között trifenil-foszfínnal, tetraklór-metánnal és trietil-aminál, különösen vízmentes acetónitrilben, acetónitril-piridin elegyben, N,N-dimetil-formamidban vagy N-metil-pirrolidonban vagy szulfolánban az 1-karboxilcsoport megfelelő származékaivá, mint Δ^2 -oxazolinokká, Δ^2 -tiazolinokká, Δ^2 -imidazolinokká, valamint Δ^2 -oxazinokká és hasonlókká alakíthatjuk át, anélkül, hogy a kiindulási anyagok szabad hidroxilcsoportjai megváltoznának, illetve a megfelelő klórszármazékaikká alakulnának át.

A szabad hidroxilcsoportok funkcionális átalakítása a szakember számára ismert módon történik. Étervédőcsoportok bevezetése céljából például dihidropiránt használunk metilén-kloridban vagy kloroformban, savas kondenzálószer, mint például p-toluolszulfonsv alkalmazása mellett. A dihidropiránt feleslegben használjuk, előnyösen az elméleti szükséglet 4–10-szeres mennyiségét. A reakció szokásosan 0–30 °C hőmérsékleten 15–30 perc alatt végbemegy.

Acil-védőcsoportok bevezetése céljából az (I) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon karbonsavszármazékkal, például savkloriddal, savanhidriddel és hasonlókkal reagáltatjuk.

A funkcionálisan módosított hidroxilcsoportokat ismert módon szabadítjuk fel az (I) általános képletű vegyületek előállításának céljából. Például az étervédőcsoportokat szerves sav, például ecetsav, propionsav és hasonlók vizes oldatában, vagy szervetlen sav, például sósav vizes oldatában hasítjuk le. Az oldhatóság megjavítása céljából célszerűen vízzel elegyedő közömbös szerves oldószert adunk az elegyhez. Alkalmas szerves oldószerek például az alkoholok, mint metanol és etanol és éterek, mint dimetoxi-etán, dioxán és tetrahidrofuran. Előnyösen tetrahidrofuránt használunk. A lehasítást előnyösen 20–80 °C között hajtjuk végre.

Szilil-védőcsoportokat például tetrabutil-ammónium-fluoriddal hasítunk le. Oldószerként például tetrahidrofuran, dietil-éter, dioxán, metilén-klorid használható. A lehasítást előnyösen 0–80 °C között végezzük el.

Acilcsoportok elszappanosítását például alkáli- vagy alkáliföldfém-karbonátokkal vagy -hidroxidokkal alkoholban vagy vizes alkohololdatban hajtjuk végre. Alkoholokként alifás alkoholok, mint például metanol, etanol, butanol és hasonlók, előnyösen metanol jönnek tekintetbe. Alkálilikarbonátokként és -hidroxidokként megemlítjük például a kálium- és nátriumsókat, de előnyben részesítjük a káliumsókat. Alkáliföldfém-karbonátokként és -hidroxidokként például kalcium-

-karbonátot, kalcium-hidroxidot és bárium-karbonátot alkalmazunk. A reakciót –10 °C és 70 °C között, előnyösen 25 °C-on hajtjuk végre.

Amennyiben a kiindulási anyagként szolgáló (II) általános képletű észterek nem ismertek, úgy az ismert karbonsavakból könnyen előállíthatók diazo-alkánokkal való reagáltatással közömbös oldószerekben, előnyösen dietil-éterben vagy metilén-kloridban.

A trialkil-szilil-észterek (R_{12} = trialkil-szilil-csoport) szokásosan a megvédendő hidroxilcsoportok trialkil-szilil-éter-képzésénél jönnek létre.

Az (I) általános képletű új proszttaglandin-analógok erős luteolitikus (a sárgatest működését gátló) hatással rendelkeznek, azaz a lutecolízis kiváltásához lényegesen kisebb dózisok elegendők, mint a megfelelő természetes proszttaglandinok alkalmazásánál.

Abortusz kiváltásához, különösen orális alkalmazás után, lényegesen kisebb mennyiségek szükségesek az új proszttaglandin-analógokból, mint a természetes proszttaglandinokból.

Elaltatott patkány méhének és izolált patkányméh izotóniás összehúzódnakának regisztrálásánál kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek jelentősen hatásosabbak és hosszantartóbb hatásúak, mint a természetes proszttaglandinok.

Az új proszttaglandin-származékok egyszeri enterális

Az új proszttaglandin-származékok egyszeri enterális vagy parenterális alkalmazás után alkalmasak menstruáció kiváltására vagy terhesség megszakítására. Alkalmasak továbbá nőstény emlősök, mint házinyulak, marhák, lovak, sertések és mások szexuális ciklusának szinkronizálására.

A találmány szerinti, fogamzásgátló hatású anyagok nagyfokú szövetspecifitása megmutatkozik más simaizomzatú szerveken végzett vizsgálatoknál, például tengerimalac-csipőbélben vagy izolált házinyúlhőrgön, ahol lényegesen kisebb izgató hatás figyelhető meg, mint a természetes proszttaglandinok esetében.

A találmány szerinti prosztaciklinek vérnyomáscsökkentő és hörgőtágító hatásúak. Alkalmasak továbbá a trombocitaaggregáció (vérlemezkék kicsapódása az érfalon) gátlására. Ezért az (I) általános képletű új prosztaciklinek értékes gyógyászati hatóanyagok. Míg hatásspektrumuk hasonló a megfelelő proszttaglandinokéhoz, azokhoz képest nagyobb specifitással és lényegesen hosszabb hatékonysággal rendelkeznek. A PGI_2 -vel összehasonlítva nagyobb stabilitásukal tűnnek ki. Az új proszttaglandinok nagyfokú szövetspecifitása simaizomzatú szervek vizsgálatánál tűnik ki, mint például tengerimalac-csipőbélben vagy az izolált házinyúlégcsövön, ahol sokkal kisebb izgató hatás figyelhető meg, mint az E, A vagy F típusú természetes proszttaglandinok alkalmazásánál.

Az új prosztaciklin-analógok a prosztaciklinek jellemző tulajdonságaival rendelkeznek. Ilyen például a perifériás artériák és koszorúerek ellenállásának csökkentése, a trombocitaaggregáció gátlása, vérlemezkék feloldása, szívműködés védelme és ezzel a vérnyomás csökkentése, a szisztolés térfogat és a koszorúér vérről való ellátottságának csökkentése nélkül; továbbá alkalmasak szélhűtés kezelésére, szívműködés-megbetegedések, koszorúér-trombózis, szívinfarktus, perifériás artériabetegségek, arterioszklerózis és trombózis megelőzésére és kezelésére, sokk (hirtelen keringési elégtelenség) kezelésére, hörgőszűkület

gátlására, gyomornedv-elválasztás gátlására, a gyomor- és bélnyálkahártya sejtvédelmére; ezenfelül allergia-ellenes tulajdonságokkal rendelkeznek, alkalmasak a tüdőerek ellenállásának és a kisvérköri vérnyomás csökkentésére, a vese vérrel való ellátottságának elősegítésére, heparin helyett vagy adjuvánsként való alkalmazásra vér-dialízisnél (művese), vérplazma-konzervek, különösen vérlemezkékonzervek tartósítására, szülési fájdalom gátlására, terhességi toxikózis kezelésére, az agyi vérrellátottság fokozására és egyebekre. Ezenfelül az új prosztaciklin-analógok sejtburjánzás elleni tulajdonságokkal rendelkeznek és sejtvédő hatást fejtenek ki a máj- és hasnyálmirigynél. Alkalmasak továbbá a központi idegrendszer isémias (helyi vértelenség okozta) rohamainak megelőzésére és kezelésére.

A vegyületek napi dózisa 1–1500 µg/kg (embernél). A gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval az egységsdózis 0,01–100 mg.

Ébren lévő, hipertóniás patkányoknak 100–500 µg/testsúly-kg dózisokban orálisan adva a találmány szerinti vegyületek erősebb és hosszantartóbb vérnyomáscsökkentő hatást mutatnak, mint a PGE₂ és PGA₂, anélkül, hogy a PGE₂-höz hasonlóan hasmenést, vagy a PGA₂-höz hasonlóan szívritmuszavart okoznának.

Parenterális úton steril, injicálható vizes vagy olajos oldatokat alkalmazunk. Orális adagolásra például tabletták, drázsék vagy kapszulák alkalmasak.

A találmány olyan gyógyszerkészítmények előállítására is kiterjed, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületeket tartalmaznak szokványos segéd- és hordozóanyagokkal összekeverve.

A találmány szerinti hatóanyagok a galenikumban ismert és szokásos segédanyagokkal együtt például vérnyomáscsökkentő gyógyszerek előállítására szolgálnak.

1. példa

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-
-9,11,15-triacetoxi-2-(2-oxazolin-2-il)-1-nor-5,13-
-prosztadién

207 mg (0,43 millimól) 9,11,15-triacetil-PGF_{2α}-t, 2 ml vízmentes acetonnitrilben oldunk és acetonnitrilrel készült 0,43 ml 1 mólos etanol-amin-oldatot, 394 mg (1,5 millimól) trifenil-foszfint és acetonnitrilrel készült 5,3 ml 1 mólos trietil-amin-oldatot adunk hozzá. A halványsárgára elszíneződött áttetsző oldatot 2 °C belső hőmérsékletre hűtjük le. 5 perc alatt acetonnitrilrel készült 0,86 ml 1 mólos CCl₄-oldatot csepegtetünk hozzá, majd 4 óráig 2 °C-on keverjük. 48 óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a reakcióelegyet melegítés nélkül bepároljuk és 4×15 ml desztillált hexánnal extraháljuk. Bepárlás és a trifenil-foszfín-oxid hexánból való kristályosítása után 196 mg (az elméleti 90,2 %-a) címben megnevezett vegyületet kapunk.

IR (film) 1370, 1670, 1740 cm⁻¹.
NMR (COCl₂): 2,06 (OCOCH₃),
3,8–4,2 (m, -CH₂-CH₂).

2. példa

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-2-(2-oxazolin-2-il)-
-1-nor-5,13-prosztadién-9,11,15-triol

516 mg (1 millimól) 1. példában előállított vegyületet 15 ml metanolban oldunk, az oldatot 0 °C-ra lehűtjük és 15 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Jeges fürdőben 30 percig és szobahőmérsékleten 2 óráig keverjük. Az oldatot kíméletesen Rotavapor készüléken 25 °C-on körülbelül 10 ml térfogatra bepároljuk, 10 ml vízzel hígítjuk és 4×20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Nátrium-szulfát felett szárítva és bepárolva a metilén-kloridban felvett anyagot preparatív szilikagélrétegen kloroform/metanol 9:1 futtatóeleggyel elválasztjuk, majd etanollal és háromszor kevés CCl₄-dal eluáljuk. A kitermelés 178 mg (az elméleti 46,9 %-a).

IR (film): 785, 970, 1665 cm⁻¹.
NMR (DMSO-d₆): 3,65–4,15 (m, -CH₂-CH₂).

3. példa

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-2-(2-oxazolin-2-il)-
-1-nor-5,13-prosztadién-9,11,15-triol

177 mg (0,5 millimól) PGF_{2α}-t 5 ml desztillált hexametil-diszilazánban (HMDS) szuszpendálunk, mialatt ammóniagáz fejlődése és melegedés közben 30' alatt tiszta szintelen oldat képződik. 140 °C vízfürdő-hőmérsékleten 1,5 óráig melegítjük, majd a főlös HMDS-t vákuumban lepároljuk és a maradékot 30 percig 40 °C-os fürdőhőmérsékleten és 20 Pa olajszivattyúnyomáson szárítjuk.

A maradékot 5 ml vízmentes acetonnitrilben oldjuk, 786 mg (3 millimól) trifenil-foszfint és 1,05 ml (7,5 millimól) trietil-amin adunk hozzá és jeges hűtés közben acetonnitrilrel készült 0,5 ml 1 mólos etanol-amin-oldatot csepegtetünk hozzá. Ezután acetonnitrilrel készült 1,5 ml 1 mólos CCl₄-oldatot adunk hozzá és éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Vákuumban bepároljuk, majd 5×75 ml hexánnal mossuk. A képződött kristályokat elválasztjuk az olajos maradéktól, az olajos maradékot felvesszük 15 ml metanolban, hűtés közben 5 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá és 30 percig 20 °C-on keverjük. Vákuumban körülbelül 5 ml térfogatra bepároljuk, 10 ml vizet adunk hozzá és 4×10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist nátrium-szulfát felett megszáritva és bepárolva 208 mg világosbarna olajos maradékot kapunk. Szilikagélen preparatív rétegekromatográfiát végzünk az anyaggal, kloroform-metanol 9:1 futtatóelegyet és 300 ml etanol eluent használva. Az eluátumot bepároljuk és 1 óráig 20 °C-on 150 Pa olajpumpa-nyomás mellett szárítjuk. A kitermelés 103 mg (az elméleti 54,2 %-a).

IR (film): 785, 970, 1665 cm⁻¹.
NMR (DMSO-d₆): 3,65–4,15 (m, -CH₂-CH₂).

4. példa

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-2-(2-oxazolin-2-il)-
-1-nor-5,13-prosztadién-9,11,15-triol

177 mg (0,5 millimól) PGF_{2α}-t 15 ml abszolút acetónitrilben oldunk és argongáz-atmoszférában hozzáadunk 0,7 ml trietil-amint, acetonitrilrel készült 0,5 ml 1 mólos etanol-amin-oldatot és 0,5 ml CCl₄-ot. 8 óra alatt körülbelül 20 °C-on, keverés közben 15 ml acetónitrilben oldott 655 mg (2,5 millimól) trifenil-foszfint csepegtetünk hozzá, végül még 20 óráig 20 °C-on keverjük. Vákuumban bepárolva a maradékot 20 ml etil-acetát és 15 ml víz elegyében felvesszük és a vizes fázist 3×10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Az etil-acetátos oldatot (10 ml) vízzel telített etil-acetáttal alumínium-oxidon (bázikus, IV. aktivitású) kromatografálva 127 mg (az elméleti 66,9 %-a) címben megnevezett vegyületet kapunk olaj alakjában.

IR (film): 785, 970, 1665 cm⁻¹.

NMR (DMSO-d₆): 3,65–4,15 (m, -CH₂-CH₂).

5. példa

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-2-(2-tiazolin-2-il)-
-1-nor-5,13-prosztadién-9,11,15-triol

A 3. példa eljárása szerint 177 mg (0,5 millimól) PGF_{2α}-t 57 ml (0,5 millimól) 2-amino-etántiol-hidrokloriddal reagáltatunk argongáz alatt. A kitermelés 113 mg (az elméleti 57 %-a).

IR (film): 1639 cm⁻¹.

6. példa

1-Dekarboxi-2-(2-oxazolin-2-il)-(5R,6R)-
-5-bróm-prosztaglandin-1₁

A 4. példa szerint 216 mg (0,5 millimól) (5R,6R)-5-bróm-PGI₁-et etanol-aminnal reagáltatunk. A kitermelés 125 mg (az elméleti 54,4 %-a).

IR (film): 1665 cm⁻¹.

7. példa

1-Dekarboxi-2-(2-oxazolin-2-il)-prosztaglandin-1₂

A 6. példa szerint előállított vegyület 125 mg-jához (0,27 millimól) 5 ml abszolút toluolt adunk és argongáz alatt 0,25 ml DBU-t adunk hozzá. 8 óráig 60–65 °C-on keverjük, bepároljuk és szilikagélen etil-acetát-metanol 9:1 eleggyel eluálva 43 mg (az elméleti 42,3 %-a) világosbarna nyúlós olajat kapunk.

IR (film): 1663 cm⁻¹.

NMR (piridin-d₅): 3,7–4,1 (m, -CH₂-CH₂).

8. példa

2-{4-(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-
[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-in-il]-
-biciklo[3.3.0]oktan-3-ilidén)-butil}-2-oxazolin

A 4. példa szerint 50 mg (0,14 millimól) 5-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6[(E)-(4RS)-3α-hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3.3.0]oktan-3-ilidén)}-pentánsavat etanol-aminnal reagáltatunk argongáz alatt. A kitermelés 16 mg (az elméleti 29,6 %-a).

IR (film): 970, 1665 cm⁻¹.

NMR (piridin-d₅): 3,7–4,1 (m, -CH₂-CH₂).

9. példa

2-{(E)-(1S,5R,6R)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-
3-hidroxi-4-metil-oktenil]-2-oxa-biciklo[3.3.0]oktan-3-ilidén)-5-(2-oxazolin-2-il)-pentán-nitril

A 4. példa szerint 78 mg (0,2 millimól) 5-ciano-5-{(1S,5R,6R)-7-hidroxi-6[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-oktenil]-2-oxa-biciklo[3.3.0]oktan-3-ilidén)}-pentánsavat etanol-aminnal reagáltatunk. A kitermelés 60 mg (az elméleti 72 %-a).

IR (film): 1665, 2200 cm⁻¹.

NMR (piridin-d₅): 3,7–4,1 (m, -CH₂-CH₂).

10. példa

2-Aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-
-6-(3α-acetoxi-1-oktenil)-7α-acetoxi-biciklo-
[3.3.0]okten-2

195 mg (0,43 millimól) 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3α-acetoxi-1-oktenil)-7α-acetoxi-biciklo[3.3.0]oktént 2 ml abszolút acetónitrilben oldunk és acetonitrilrel készült 0,43 ml 1 mólos etanol-amin-oldatot, 394 mg (1,5 millimól) trifenil-foszfint és acetónitrilrel készült 5,3 ml 1 mólos trietil-amin-oldatot adunk hozzá. A halvány sárga áttetsző oldatot 2 °C belső hőmérsékletre hűtjük le. 5 perc alatt acetónitrilrel készült 0,86 ml 1 mólos CCl₄-oldatot csepegtetünk hozzá, majd 4 óráig 2 °C-on keverjük. Szobahőmérsékleten 48 óráig állni hagyjuk, majd a reakcióelegyet melegítés nélkül bepároljuk és 4×15 ml desztillált hexánnal extraháljuk. Bepárlás és a trifenil-foszfín-oxid hexánból való átkristályosítása után 172,8 mg (az elméleti 80,6 %-a) címben megnevezett vegyületet kapunk.

IR (film): 1600, 1660 cm⁻¹.

11. példa

2-Aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-
-6-(3 α -hidroxi-1-oktenil)-7 α -hidroxi-biciklo-
-[3.3.0]oktén-2

498,6 mg (1 millimól) 10. példa szerint előállított vegyületet 15 ml metanolban oldunk, az oldatot 0 °C-ra lehűtjük és 15 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. 30 percig jeges fürdőben, majd 2 óráig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet kúraletesen, 25 °C-on Rotavapor készüléken 10 ml-re bepárolva 10 ml vízzel hígítjuk és 4×20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Nátrium-szulfát felett szárítva és bepárolva a maradékot metilén-kloridban felvesszük, szilikagélén preparatív rétegekromatográfiával, kloroform-metanol 9:1 futtatóelegy segítségével szétválasztjuk, majd etanollal és kevés CCl₄-dal eluáljuk. A kitermelés 213,5 mg (az elméleti 54,1 %-a).

IR (film): 1600, 1660 cm⁻¹.

12. példa

2-Aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-
-6-(3 α -trimetil-szilil-oxi-1-oktenil)-
-7 α -trimetil-szilil-oxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

184,7 mg (0,5 millimól) 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -hidroxi-1-oktenil)-7 α -hidroxi-biciklo-[3.3.0]oktén-2-t 5 ml desztillált hexametil-diszilazánban (HMDS) szuszpendálunk, mialatt ammóniaképződés és melegeedés közben 30 perc alatt tiszta szintelen oldat képződik. 1 1/2 óráig 140 °C-os fürdőhőmérsékleten melegítjük, majd a fölös HMDS-t vákuumban lepároljuk és a maradékot 30 percig 40 °C fürdőhőmérsékleten és 20 Pa olajszivattyú-nyomás mellett szárítjuk.

A maradékot 5 ml abszolút acetonnitrilben oldjuk. 786 mg (3 millimól) trifenil-foszfint és 1,05 ml (7,5 millimól) trietil-amint adunk hozzá és jeges hűtés közben acetonnitrilrel készült 0,5 ml 1 mólos etanol-amin-oldatot csepegtetünk hozzá. Ezután acetonnitrilrel készült 1,5 ml 1 mólos CCl₄-oldatot hozzáadva éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Vákuumban bepároljuk és 5×75 ml hexánnal mossuk. A képződött kristályokat elválasztjuk és az olajos maradékot 20 °C-on 150 Pa nyomáson szárítjuk. A kitermelés 234,7 mg (az elméleti 87,1 %-a).

IR (film): 1600, 1660 cm⁻¹.

13. példa

2-Aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-
-6-(3 α -hidroxi-1-oktenil)-7 α -hidroxi-biciklo-
-[3.3.0]oktén-2

A 12. példa szerint előállított vegyület 215,6 mg-ját (0,4 millimól) felvesszük 15 ml metanolban és hűtés közben 5 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá,

5

10

15

25

30

35

40

45

50

55

60

65

majd 30 percig 20 °C-on keverjük. Vákuumban körülbelül 5 ml-re bepároljuk, 10 ml vizet adunk hozzá és 4×10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist nátrium-szulfát felett megszáritva és bepárolva világosbarna olajos anyag marad vissza, melyen szilikagélén preparatív rétegekromatográfiát végzünk kloroform-metanol 9:1 futtatóval és 300 ml etanol eluenssel. Az eluátumot bepároljuk és olajszivattyú segítségével 1 óráig 20 °C-on 150 Pa nyomáson szárítjuk. A kitermelés 90,3 mg (az elméleti 57,2 %-a).

IR (film): 1600, 1660 cm⁻¹.

14. példa

2-Aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-
-6-(3 α -hidroxi-4/R,S/-metil-1-oktenil)-
-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

A 10. példa eljárását alkalmazzuk 187 mg (0,4 millimól) 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -acetoxi-4/R,S/-metil-1-oktenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-ből kiindulva, majd az izolált 2-aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -acetoxi-4/R,S/-metil-1-oktenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-t nátrium-hidroxid/metanol eleggyel a 11. példa szerint elszappanosítjuk. A kitermelés 80,9 mg (az elméleti 49,5 %-a).

IR (film): 1600, 1660 cm⁻¹.

15. példa

2-Aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-
-6-(3 α -hidroxi-4,4-dimetil-1-oktenil)-
-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

A 10. példa eljárását alkalmazva 192,65 mg (0,4 millimól) 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -acetoxi-4,4-dimetil-1-oktenil)-7 α -acetoxi-biciklo-[3.3.0]oktén-2-ből indulunk ki, majd a bisz(acetoxi)-vegyületet a 11. példa szerint elszappanosítjuk. A kitermelés 70,8 mg (az elméleti 41,9 %-a).

IR (film): 1600, 1660 cm⁻¹.

16. példa

2-Aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-
-6-(3 α -hidroxi-4-metil-6,7-tetrahidro-1-nonenil)-
-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

A 10. példa eljárását alkalmazva 143,3 mg (0,3 millimól) 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -acetoxi-4-metil-6,7-tetrahidro-1-nonenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-ből indulunk ki, majd a bisz(acetoxi)-vegyületet a 11. példa szerint elszappanosítjuk. A kitermelés 60 mg (az elméleti 47,8 %-a).

IR (film): 1600, 1660 cm⁻¹.

17. példa

2-Aza-3-{1-tia-4-[2-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)]-butil]-6-(3 α -hidroxi-4-fenoxi-1-butenil)-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

A 10. példa eljárást alkalmazva 255,8 mg (0,5 millimól) 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butyl)-6-(3 α -acetoxi-4-fenoxi-1-butenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-ből és 3-amino-propanolból indulunk ki, majd a bisz(acetoxi)-vegyületet a 11. példa szerint elszappanosítjuk. A kitermelés 120,7 mg (az elméleti 54,3 %-a).

IR (film): 1630, 1655 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 3,2–3,7 (m, –CH₂–CH₂–CH₂).

18. példa

2-Aza-3-[1-tia-3,3-difluor-4-(2-tiazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-pentenil)-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

A 10. példa eljárását alkalmazva 261,8 mg (0,5 millimól) 2-aza-3-(1-tia-3,3-difluor-4-karboxi-butyl)-6-(3 α -acetoxi-4-fenil-1-pentenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-ből és ciszteaminból indulunk ki, majd a bisz(acetoxi)-vegyületet a 11. példa szerint elszappanosítjuk. A kitermelés 126 mg (51,9 %).

IR (film): 1600, 1640 cm⁻¹.

19. példa

2-Aza-4-[1-tia-4-(2-imidazolin-2-il)-butil]-6-[3 α -hidroxi-4-(3-klór-fenoxi)-1-butenil]-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

A 10. példa eljárását alkalmazva 261 mg (0,5 millimól) 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butyl)-6-[3 α -acetoxi-4-(2-klór-fenoxi)-1-butenil]-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-ből és 1,2-diamino-etánból indulunk ki, majd a bisz(acetoxi)-vegyületet a 11. példa szerint elszappanosítjuk. A kitermelés 112,7 mg (az elméleti 48,8 %-a).

IR (film): 1600, 1640 cm⁻¹.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű, nitrogéntartalmú, telítetlen heterociklusos vegyületek, amelyek egy további oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaznak és prosztoglandin F vagy I által szubsztituáltak, előállítására – ahol

R₁ jelentése egy (I) általános képletű prosztoglandin-maradék – ahol

D jelentése hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkanol-oxi-csoport, vagy

R₁ jelentése egy (2) általános képletű prosztaciklin-maradék – ahol

Z₁ jelentése –CH₂-csoport vagy oxigénatom,

Z₂ jelentése bróm-, hidrogénatom vagy cianocsoport,

X₄ jelentése –CH₂-csoport vagy

R₁₀



R₁₁

általános képletű csoport, ahol

R₁₀ és R₁₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

X₅ jelentése közvetlen kötés és

X₆ jelentése –CH₂–CH₂–CH₂–CH₃,

–CH(CH₃)–CH₂–CH₂–CH₃ csoport,

–C≡C–CH₃ képletű csoport, vagy

R₁ jelentése (3) általános képletű prosztaciklinmaradék – ahol

X₂ jelentése –C≡C- vagy transz –VH=CH-csoport,

X₃ jelentése –CH(OH) vagy –CH(OCOCH₃) vagy –CH–OSi(CH₃)₃ csoport,

X₄ jelentése –CH₂-, –CH(CH₃)- vagy –C(CH₃)₂-csoport,

X₅ jelentése metilén-csoport vagy közvetlen kötés,

X₆ jelentése fenilcsoport, klór-fenoxi-csoport, vagy abban az esetben, ha X₅ közvetlen kötést jelent, akkor X₆ –C₆H₅, –CH₂–C≡C–CH₂–

–CH₃, –CH₂–C≡C–CH₃ vagy –CH(CH₃)–CH₂–CH₂–CH₃ csoportot képvisel,

X_j jelentése –OH, –OCOCH₃ vagy –OSi(CH₃)₃ csoport és

B₂ és A₂ jelentése együttesen etilén-csoport, emellett az A₂ szubsztituens, adott esetben két fluoratómmal lehet helyettesítve,

Y jelentése oxigén-, kénatom vagy iminocsoport,

Q jelentése >(CR₆R₇)_p általános képletű csoport, ahol

p értéke 0 vagy 1,

R₆ és R₇ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport –

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyület – ahol

R₁ jelentése a fenti,

R₁₂ jelentése hidrogénatom, tri(1–4 szénatomos)alkil-szilil- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

adott esetben a jelenlévő szabad hidroxilcsoportok megvédése után egy (III) általános képletű aminnal – ahol

Y és Q jelentése a tárgyi kör szerinti –

reagáltatunk, szerves foszfinok és perhalogénezett szénhidrogének segítségével, tercier bázis jelenlétében és kívánt esetben a védett hidroxilcsoportokat felszabadítjuk és/vagy a szabad hidroxilcsoportokat észterezük és/vagy a hidrogén-bromidot lehasítjuk.

(Elsőbbsége: 1982. 04. 09.)

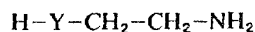
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (Ia) általános képletű vegyületek előállítására – ahol

Y jelentése oxigén- vagy kénatom és
D jelentése hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-
-oxi-csoport,

azzal jellemezve, hogy egy (IIa) általános képletű vegyületet – ahol

D jelentése a fenti –

adott esetben a jelenlévő szabad hidroxilcsoportok megvédése után egy



általános képletű aminnal – ahol

Y jelentése a tárgyi kör szerinti –

szerves foszfinok és perhalogénezett szénhidrogének segítségével, tercier bázis jelenlétében reagáltatunk és kívánt esetben a védett hidroxilcsoportokat felszabadítjuk és/vagy a szabad hidroxilcsoportokat észterezzük.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (Ib) általános képletű vegyületek előállítására – amelyek képletében

Z₁ jelentése –CH₂-csoport vagy oxigénatom,

Z₂ jelentése bróm-, hidrogénatom vagy cianocsoport,

X₄ jelentése –CH₂-csoport vagy

R₁₀



általános képletű csoport, ahol

R₁₀ és R₁₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

X₅ jelentése közvetlen kötés és

X₆ jelentése –CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, –CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃, –CH(CH₃)-C≡C-CH₃ képletű csoport, ahol m értéke 1 vagy 2,

azzal jellemezve, hogy egy (IIb) általános képletű vegyületet – ahol

Z₁, Z₂, X₄, X₅ és X₆ jelentése a tárgyi kör szerinti,

adott esetben a jelenlévő szabad hidroxilcsoportok megvédése után etanol-aminnal reagáltatunk, szerves foszfinok és perhalogénezett szénhidrogének, valamint tercier bázisok jelenlétében, és kívánt esetben a védett hidroxilcsoportokat felszabadítjuk és/vagy a szabad hidroxilcsoportokat észterezzük, és/vagy a hidrogén-bromidot lehasítjuk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (Ic) általános képletű vegyületek előállítására – ahol

Y jelentése oxigén-, kénatom vagy iminocsoport,

Q jelentése (R₆R₇)_p általános képletű csoport, ahol p értéke 0 vagy 1,

R₆ és R₇ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

X₂ jelentése –C≡C vagy transz –CH=CH csoport,

X₃ jelentése –CH(OH), –CH(OCOCH₃) vagy –CH–OSi(CH₃)₃ csoport,

X₄ jelentése –(CH₂), –CH(CH₃) vagy –C(CH₃)₂ csoport,

X₅ jelentése metilencsoport vagy közvetlen kötés,

5 X₆ jelentése fenilcsoport, 3-klór-fenoxi-csoport, vagy abban az esetben, ha X₅ közvetlen kötetést jelent, úgy X₆ –C₄H₉, –CH₂-C≡C-CH₂-CH₃, vagy –CH₂-C≡C-CH₃ vagy –CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃ csoportot jelent,

10 X₇ jelentése –OH, –OCOCH₃ vagy –OSi(CH₃)₃ csoport, és

B₂ és A₂ együttesen etilencsoportot jelent, emellett A₂ adott esetben két fluoratómmal lehet helyettesítve –,

15 azzal jellemezve, hogy egy (IIc) általános képletű vegyületet – ahol

X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, B₂ és A₂ jelentése a tárgyi kör szerinti –

20 egy H–Y–Q–CH₂–CH₂–NH₂ általános képletű aminnal – ahol

Y és Q jelentése a tárgyi kör szerinti –

25 reagáltatunk szerves foszfinok és perhalogénezett szénhidrogének segítségével, tercier bázisok jelenlétében és kívánt esetben a védett hidroxilcsoportokat felszabadítjuk és/vagy a szabad hidroxilcsoportokat észterezzük.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

30 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-triacetoxi-2-(2-oxazolin-2-il)-1-nor-5,13-prosztadién

35 előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 9,11,15-triacetil-prosztaglandin-F_{2α}-t és etanol-amint használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás

40 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-2-(2-oxazolin-2-il)-1-nor-5,13-prosztadién-9,11,15-triol

45 előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként proszttaglandin F_{2α}-t és hexametil-diszilazánt használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás

50 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-2-(4,4-dimetil-2-oxazolin-2-il)-1-nor-5,13-prosztadién-9,11,15-triol

előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként proszttaglandin-F_{2α}-t és 2-amino-2-metil-1-propanolt használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás

60 (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-2-(2-tiazolin-2-il)-1-nor-5,13-prosztadién-9,11,15-triol

előállítására, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként proszttaglandin-F_{2α}-t és 2-amino-etántiol-hidrokloridot használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

65

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás

1-dekarboxi-2-(oxazolin-2-il)-(5R,6R)-5-bróm-prostaglandin-1₁

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként (5R,6R)-5-bróm-prostaglandin-1₁-et és etanol-amint használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás

1-dekarboxi-2-(oxazolin-2-il)-prostaglandin-1₂

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 1-dekarboxi-2-(oxazolin-2-il)-(5R,6R)-5-bróm-prostaglandin-1₁-et és 1,8-diazo-biciklo[5.4.0]undec-7-ént használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás

2-{4-(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3.3.0]-oktan-3-ilidén-butil}-2-oxazolin

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként

5-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(4RS)-3 α -hidroxi-metil-okt-1-en-6-inil]-biciklo[3.3.0]oktan-3-ilidén}-pentánsavat

és etanol-amint használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás

2-{(E)-(1S,5R,6R)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-oktenil]-2-oxa-biciklo[3.3.0]-oktan-3-ilidén}-5-(2-oxazolin-2-il)-pentán-nitril

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként

5-ciano-5-{(1S,5R,6R)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-oktenil]-2-oxa-biciklo[3.3.0]-oktan-3-ilidén}-pentánsavat

és etanol-amint használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás

2-aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -hidroxi-1-oktenil)-7 α -biciklo[3.3.0]oktén-2

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-triacetoxi-2-(2-oxazolin-2-il)-1-nor-5,13-prosztadiént

nátrium-hidroxiddal elszappanosítunk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás

2-aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -acetoxi-1-oktenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként

2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -acetoxi-1-oktenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-t

és etanol-amint használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás

2-aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -trimetil-szilil-oxi-1-oktenil)-7 α -trimetil-szilil-oxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

5 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként

2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -hidroxi-1-oktenil)-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-t

10 és hexametil-diszilazánt használunk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás

15 2-aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -hidroxi-4)-RS-(metil-1-oktenil)-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]-oktén-2

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként

20 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -acetoxi-4)-RS-(metil-1-oktenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-t

és etanol-amint használunk, majd az izolált acetoxi-vegyületet nátrium-hidroxiddal elszappanosítjuk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás

25 2-aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -hidroxi-4,4-dimetil-1-oktenil)-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]-oktén-2

30 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -acetoxi-4,4-dimetil-1-oktenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-t

35 és etanol-amint használunk, majd a képződött bisz-(acetoxi)-vegyületet nátrium-hidroxiddal elszappanosítjuk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás

40 2-aza-3-[1-tia-4-(2-oxazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -hidroxi-4-metil-6,7-tetrahidro-1-nonenil)-6 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként

45 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -acetoxi-4-metil-6,7-tetrahidro-1-nonenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]-oktén-2-t

50 és etanol-amint használunk, majd a kapott bisz-(acetoxi)-vegyületet nátrium-hidroxiddal elszappanosítjuk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás

55 2-aza-3-{1-tia-4-[2-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)]-butil}-6-(3 α -hidroxi-4-fenoxi-1-butenil)-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként

60 2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-(3 α -acetoxi-4-fenoxi-1-butenil)-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-t

és 3-amino-propanolt használunk, majd a kapott bisz-(acetoxi)-vegyületet nátrium-hidroxiddal elszappanosítjuk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás

2-aza-3-[1-tia-3,3-difluor-4-(2-tiazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-pentenil)-7 α -hidroxi-biciklo-[3.3.0]oktén-2

állítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként

2-aza-3-(1-tia-3,3-difluor-4-karboxi-butil)-6-(3 α -acetoxi-4-fenil-1-pentenil)-7 α -acetoxi-biciklo-[3.3.0]oktén-2-t

és ciszteamint használunk, majd a képződött bisz-(acetoxi)-vegyületet nátrium-hidroxiddal elszappanosítjuk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás

2-aza-3-[1-tia-4)-4-(2-imidazolin-2-il)-butil]-6-(3 α -hidroxi)-4-(3-klór-fenoxi)-1-butinil-7 α -hidroxi-biciklo[3.3.0]oktén-2

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként

2-aza-3-(1-tia-4-karboxi-butil)-6-[3 α -acetoxi-4-(3-klór-fenoxi)-1-butinil]-7 α -acetoxi-biciklo[3.3.0]oktén-2-t

és 1,2-diamino-etánt használunk, majd a kapott bisz-(acetoxi)-vegyületet nátrium-hidroxiddal elszappanosítjuk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

5

10

15

20

25

22. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (1) általános képletű vegyületet – amely képletben R₁, Q és Y jelentése az 1. igénypontban megadott, egy vagy több vegyületet a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

(Elsőbbsége: 1982. 04. 09.)

23. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2., 3., 5–12. igénypontok bármelyike szerint előállított (1a) vagy (1b) általános képletű vegyületet, ahol Y és D jelentése a 2. igénypont szerinti, Z₁, Z₂, X₄, X₅ és X₆ jelentése a 3. igénypont szerinti, a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

(Elsőbbsége: 1981. 04. 13.)

24. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 4., 13–21. igénypontok bármelyike szerint előállított (1c) általános képletű vegyületet, ahol Y, Q, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, B₂ és A₂ jelentése a 4. igénypont szerinti, a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

(Elsőbbsége: 1981. 11. 13.)

4 db ábra

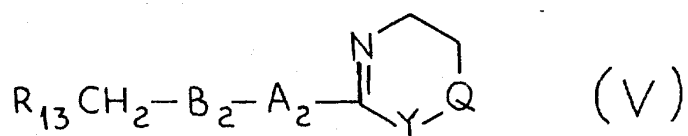
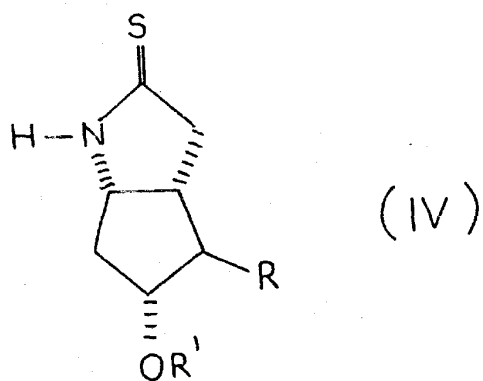
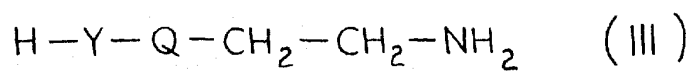
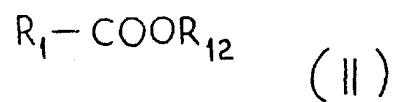
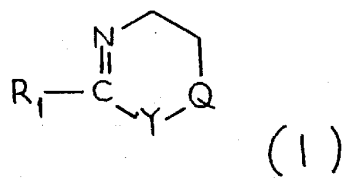
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 413/02;

C 07 D 417/02;

C 07 D 403/02;

C 07 C 177/00



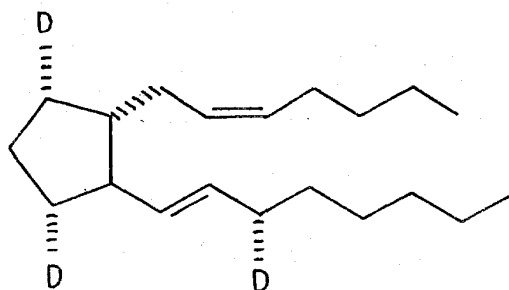
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 413/02;

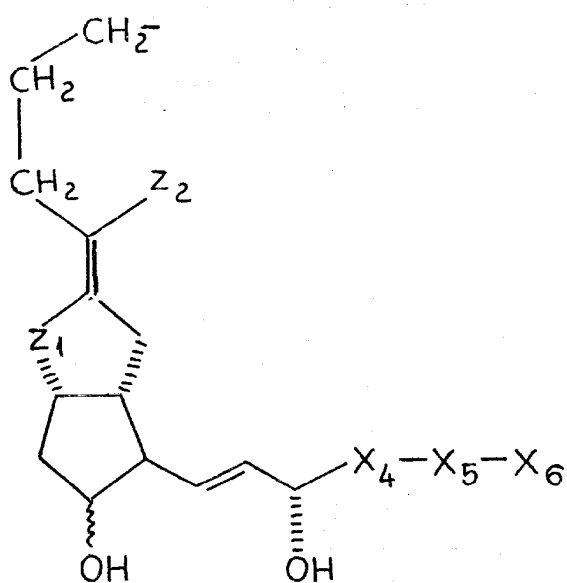
C 07 D 417/02;

C 07 D 403/02;

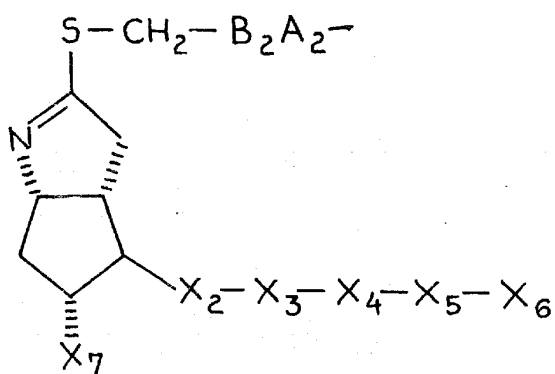
C 07 C 177/00



(1)



(2)



(3)

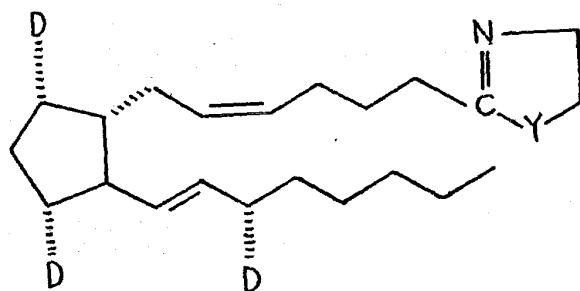
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 413/02;

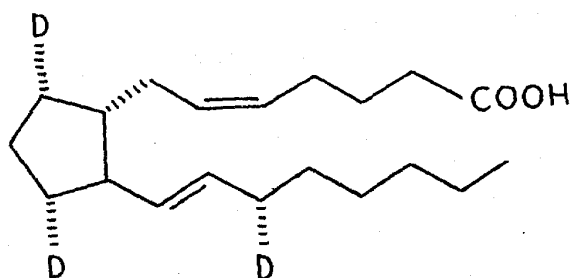
C 07 D 417/02;

C 07 D 403/02;

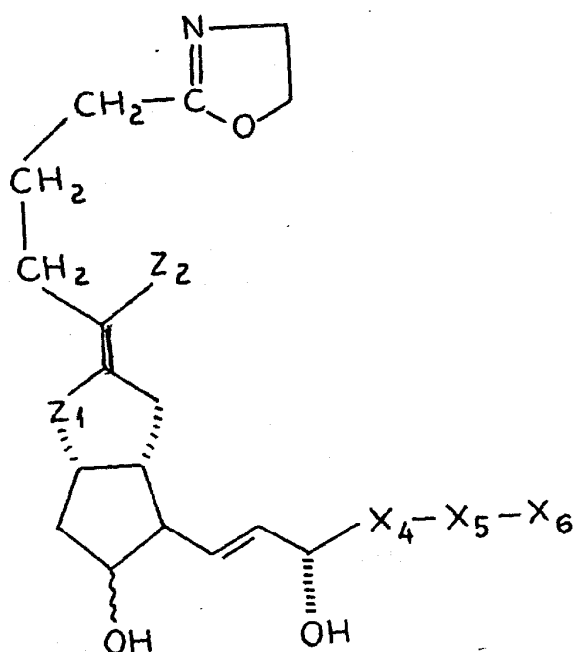
C 07 C 177/00



(1a)



(11a)



(1b)

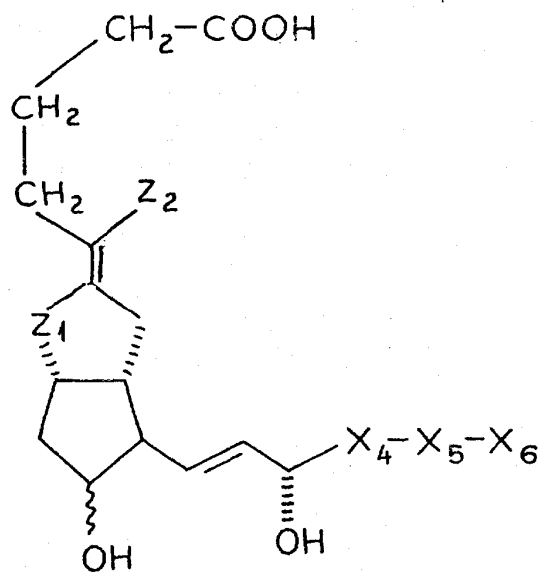
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 413/02;

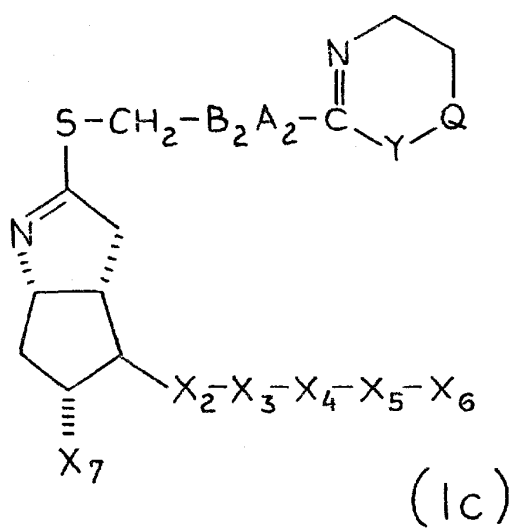
C 07 D 417/02;

C 07 D 403/02;

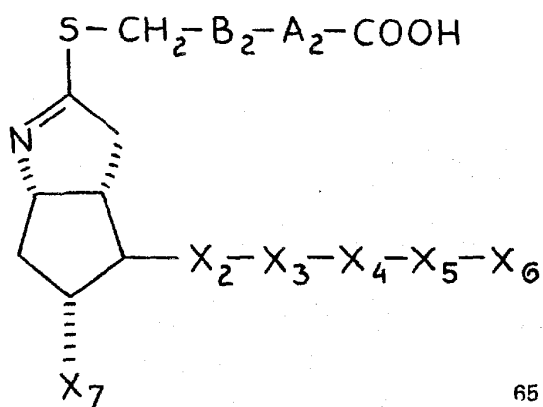
C 07 C 177/00



(IIb)



(Ic)



(IIc)