



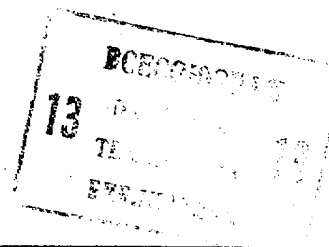
СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1310390 A1

(51) 4 C 07 C 177/00, A 61 K 31/557

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

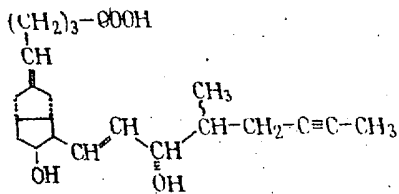


- (21) 3242701/23-04  
(62) 2837202/04  
(22) 12.02.81  
(23) 18.10.79  
(46) 15.05.87. Бюл. № 18  
(31) Р 2845770.7  
(32) 19.10.78  
(33) DE  
(71) Шеринг АГ (DE)  
(72) Вернер Скубалла, Бернд Радюхель, Хельмут Форбрюгген, Герда Маннесманн, Вольфганг Лазерт и Хорхе Казальс (DE)  
(53) 547.514.71 (088.8)
- (56) Патент США № 3919293, кл. 260-488.R, 1975.
- (54) ПРОИЗВОДНОЕ ПРОСТАГЛАНДИНА, ОБЛАДАЮЩЕЕ СНИЖАЮЩИМ ДАВЛЕНИЕ КРОВИ И БРОНХОРАСШИРЯЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ
- (57) Изобретение касается производных простагландинов, в частности 5-  
-[(E)-[1S, 5S, 6R, 7R]-7-окси-6-[(E)-3 $\alpha$ -окси-1-октенил]-бицикло[3.3.0]-октан-3-илиден]-пентановой кислоты,

оказывающей влияние на снижение давления крови и расширение бронхов. Для выявления среди простагландинов соединений с лучшей, чем у известного природного простагландина PG-1<sub>2</sub>, активностью получена новая указанная кислота (PG-H). Ее получение ведут из растворов в диметилсульфоксиде (ДМСО) бромида 4-карбоксивбутилтрифенилфосфония и метилсульфинилметилнатрия при комнатной температуре в атмосфере инертного газа (аргона). Далее к красному илен-раствору прикапывают раствор в ДМСО [1R, 5S, 6R, 7R]-7-[[тетрагидропиран-2-илокси]-6-[(E)-(3 $\alpha$ )-(тетрагидропиран-2-илокси)-бицикло[3.3.0]октан-3-она при 45 °С. Затем реакционную смесь выливают в ледяную воду, подкисляют лимонной кислотой до pH 4-5 и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую фазу упаривают и хроматографируют. Целевая кислота PG-H имеет т.пл. 95 °С, ее токсичность LD<sub>50</sub> составляет 201-204 мг/кг живой массы (внутривенно).

(19) SU (11) 1310390 A1

Изобретение относится к новому производному простагландина формулы I



обладающему снижающим давление крови и бронхорасширяющим действием.

Цель изобретения - получение нового синтетического производного простагландина, превосходящего по фармакологической активности природный аналог - простагландин PG I<sub>2</sub>.

Пример 1. 5-[(E)-[1S, 5S, 6R, 7R]-7-окси-6-[(E)-3 $\alpha$ -окси-1-октенил]-бицикло[3.3.0]октан-3-илиден]-пентановая кислота.

К раствору 3,04 бромиды 4-карбокситетрагидропирантрифенилфосфония в 6 мл осушенного диметилсульфоксида (ДМСО) прикапывают при 15°C в атмосфере аргона 12 мл 1,04 М раствора метилсульфинилметилнатрия в ДМСО и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. К красному илен-раствору прикапывают раствор 495 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(3S)-3-(тетрагидропиран-2-ил-окси)-1-октенил]-бицикло[3.3.0]октан-3-она в 3 мл абсолютного ДМСО и перемешивают 2 ч при 45°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, подкисляют 10%-ным раствором лимонной кислоты до pH = 4-5 и трижды экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу встряхивают с рассолом, сушат над сульфатом магния и упаривают под вакуумом. После хроматографии остатка на силикагеле получают со смесью простой эфир-пентан (3:2) 462 мг олефинированного продукта, который для отделения защитных групп перемешивают с 15 мл смеси уксусная кислота - вода - тетрагидрофуран (63:35:10) 20 ч при 25°C. Упаривают под вакуумом и остаток хроматографируют на силикагеле. Со смесью метиленхлорид - изопропанол (95:5) получают прежде всего 65 мг 5-[(Z)--(1S, 5S, 6R, 7R)-(7-окси-6-[(E)-(3S)-3-окси-1-октенил]-бицикло[3.3.0]октан-3-илиден]-пентановой кислоты, температура плавления равна 95°C, а также в качестве поляр-

ного компонента 103 мг главного соединения в виде бесцветного масла.

ИК-спектр: 3600, 3450 (ширина), 2940, 2865, 1712, 1604, 975 см<sup>-1</sup>.

5 Исходный материал для названного главного соединения получают следующим образом.

10 Ia) (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-3-окси-1-октенил]-бицикло[3.3.0]октан.

К суспензии 126 мг гидрида натрия (55%-ная суспензия в масле) в 11 мл абсолютного диметоксиэтана (ДМЭ) прикапывают при комнатной температуре раствор 664 мг 2-оксо-гептилфосфоновой кислоты диметилового эфира в 5,5 мл абс. ДМЭ, перемешивают 10 мин, добавляют 121 мл хлорида лития и перемешивают 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем при -20°C смешивают с раствором 755 мг полученного по примеру сравнения 1\* альдегида в 11 мл абс. ДМЭ и перемешивают 2,5 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь выливают в 120 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагируют трижды с простым эфиром, промывают органический экстракт водой до нейтрального значения, сушат над сульфатом магния и упаривают под вакуумом. Остаток хроматографически очищают на силикагеле. Со смесью простой эфирпентан (1+1) получают 795 мг главного соединения в виде бесцветного масла.

ИК-спектр: 2940, 2862, 1715, 1670, 1628, 1275, 979, 948 см<sup>-1</sup>.

40 Ib) (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-3 $\alpha$ -окси-1-октенил]-бицикло[3.3.0]октан.

К раствору 790 мг полученного по примеру 1а кетона в 24 мл метанола прибавляют при -40°C по порциям 420 мг боргидрида натрия и перемешивают 1 ч при -40°C в атмосфере аргона. Затем разбавляют простым эфиром, промывают водой до нейтрального значения, сушат над сульфатом магния и упаривают под вакуумом. С помощью колоночной хроматографии на силикагеле со смесью простой эфирпентан (7+3) получают прежде всего 245 мг главного соединения в виде бесцветного масла. В качестве полярного компонента получают 152 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(3R)-3-окси-1-октенил] бицикло[3.3.0]октан.

ИК-спектр: 3160, 3400 (ширина), 2940, 1715, 1604, 1588, 1279, 971, 948  $\text{см}^{-1}$ .

Ив) (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-окси-6-[(E)-3 $\alpha$ -окси-1-октенил]-бицикло[3.3.0]октан.

Смесь 500 мг полученного по примеру Иб  $\alpha$ -спирта и 333 мг безводного карбоната калия в 35 мл метанола перемешивают 16 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем концентрируют под вакуумом, разбавляют простым эфиром и промывают рассолом до нейтрального значения. Сушат над сульфатом магния и упаривают под вакуумом. Получают 495 мг главного соединения в виде бесцветного масла (сырье).

ИК-спектр: 3600, 3450 (ширина), 2940, 975, 948  $\text{см}^{-1}$ .

Иг) (1R, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-3 $\alpha$ -окси-1-октенил]-бицикло[3.3.0]октан-3-он.

495 мг полученного по примеру Ив диола перемешивают 22 ч с 18 мл смеси уксусная кислота - тетрагидрофуран - вода (65:10:35). Затем упаривают при добавлении толуола под вакуумом, остаток растворяют в метиленхлориде, дважды встряхивают с рассолом, сушат над сульфатом магния и упаривают под вакуумом. Остаток хроматографируют на силикагеле со смесью уксусный эфир-пентан (9:1). Получают 1 мг главного соединения в виде бесцветного масла.

ИК-спектр: 3660, 3610, 2940, 2870, 1739, 973  $\text{см}^{-1}$ .

Ид) (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-3 $\alpha$ -(тетрагидропиран-2-илокси)-1-октенил]-бицикло[3.3.0]октан-3-он.

Раствор 260 мг полученного по примеру Иг кетона, 0,36 мл дигидропирана и 2,5 мг п-толуолсульфокислоты в 11 мл метиленхлорида перемешивают 20 мин при 5 $^{\circ}$ C. Затем разбавляют простым эфиром, встряхивают с 4%-ным раствором бикарбоната натрия, промывают водой до нейтрального значения, сушат над сульфатом магния и упаривают под вакуумом. Получают 490 мг бис-тетрагидропиранилового эфира, который без дальнейшей очистки используют в реакции Виттига.

ИК-спектр: 2955, 2862, 1739, 970  $\text{см}^{-1}$ .

Пример 2. 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3 $\alpha$ -окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]бицикло[3.3.0]октан-3-илиден]-пентановая кислота.

К раствору 5,3 г бромида 4-карбоксивбутилфенилфосфония в 12 мл абсолютного диметилсульфоксида (ДМСО) прибавляют по каплям при 15 $^{\circ}$ C в атмосфере аргона 21,3 мл 1,04 М раствора метилсульфинилметилнатрия в ДМСО и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. К красному иличному раствору прикапывают раствор 870 мг (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3 $\alpha$ -(тетрагидропиран-2-илокси)-окт-1-ен-6-инил]-бицикло[3.3.0]октан-3-она в 6 мл абсолютного ДМСО и перемешивают 2 ч при 45 $^{\circ}$ C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, подкисляют 10%-ным раствором лимонной кислоты до pH = 5 и трижды экстрагируют метиленхлоридом.

Органическую фазу встряхивают с рассолом, сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле получают с смесью эфир - пентан (3:2) 940 мг олефинированного продукта, который для отщепления защитных групп перемешивают с 30 мл смеси уксусная кислота - вода - тетрагидрофуран (65:35:10) в течение 20 ч при 25 $^{\circ}$ C.

Упаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле со смесью метиленхлорид - изопропанол (95:5). Получают 165 мг 5-[(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-окси-6-(E)-(4RS)-3 $\alpha$ -окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]бицикло[3.3.0]октан-3-илиден]-пентановой кислоты, а также в качестве полярного компонента 263 мг главного соединения в виде бесцветного масла.

ИК-спектр: 3600, 3400 (ширина), 2940, 2860, 1712, 975  $\text{см}^{-1}$ . Исходный материал для названного исходного соединения получают следующим образом.

IIa) (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3-оксо-окт-1-ен-6-инил]-бицикло[3.3.0]октан.

По аналогии с примером Ia получают из 1,3 г изготовленного по примеру сравнения Iж альдегида и Iг диметилового эфира 3-метил-2-оксо-гепт-5-ин фосфоновой кислоты 1,45 г главного соединения в виде масла.

ИК-спектр: 2940, 2860, 1714, 1670, 1629, 1275, 978, 948  $\text{cm}^{-1}$ .

IIб) (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(E)-(4RS)-3 $\alpha$ -окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло[3.3.0]октан.

По аналогии с примером Iб получают из 810 мг изготовленного по примеру IIа кетона и 450 мг боргидрида натрия 380 мг главного соединения в виде бесцветного масла.

ИК-спектр: 3600, 3400 (ширина), 2945, 2860, 1715, 1602, 1589, 1278, 973, 948  $\text{cm}^{-1}$ .

IIв) (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3 $\alpha$ -окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло[3.3.0]октан-3-он.

По аналогии с примером Iв получают из 500 мг изготовленного по примеру IIб  $\alpha$ -спирта и 340 мг карбоната калия 465 мг главного соединения в виде масла (сырье).

ИК-спектр: 3600, 3400 (ширина), 2940, 2860, 976, 948  $\text{cm}^{-1}$ .

IIг) (1R, 5S, 6R, 7R)-7-окси-6-[(E)-(4RS)-3 $\alpha$ -окси-4-метил-окт-1-ен-6-инил]-бицикло[3.3.0]октан-3-ен.

По аналогии с примером Iг получают из 455 мг изготовленного по примеру IIв диола 295 мг главного соединения в виде бесцветного масла.

ИК-спектр: 3600, 2945, 2860, 1740, 974  $\text{cm}^{-1}$ .

IIд) (1R, 5S, 6R, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(E)-(4RS)-4-метил-3 $\alpha$ -(тетрагидропиран-2-илокси)-окт-1-ен-6-инил]-бицикло[3.3.0]октан-3-он.

По аналогии с примером Iд получают из 270 мг изготовленного по примеру IIг кетона и 0,38 мл дигидропирана 460 мг бис-тетрагидропиранилового эфира, который без дальнейшей очистки используют в реакции Виттига.

ИК-спектр: 2960, 2865, 1738, 975  $\text{cm}^{-1}$ .

Фармакологические данные.

LD<sub>50</sub> соединения из примера 2 (илопрост) 201-204 мг/кг внутривенно на мышах.

Торможение агрегации АДР - индуцированных бляшек илопростом было измерено по сравнению с PGI<sub>2</sub> (i с 50 нмоль/л):

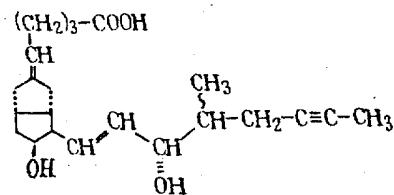
	PGI	Илопрост
Человек	0,81	0,72
Свинья	19,4	13,9

В противоположность к PGI<sub>2</sub> илопрост также фармакологически активен после орального применения.

Илопрост: ED<sub>20</sub> гипотензивная активность 0,5 мг/кг. (п.о.) на крысах. PGI<sub>2</sub> не активен.

Формула изобретения

Производное простагландина формулы



обладающее снижающим давление крови и бронхорасширяющим действием.

Составитель И.Федосеева

Редактор И.Сегляник

Техред Н.Глуценко

Корректор И.Эрдей

Заказ 1865/24

Тираж 372

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4