

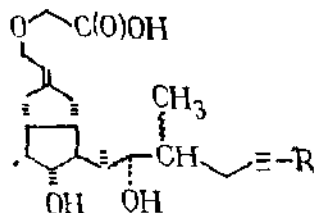


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

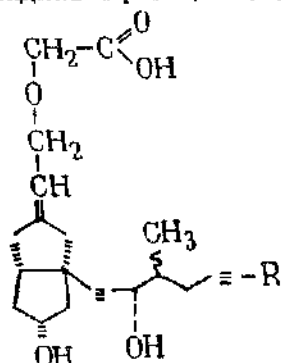
К ПАТЕНТУ

- (21) 3700051/23-04
(22) 10.02.84
(31) Р 3306123.8
(32) 18.02.83
(33) DE
(46) 23.03.88. Бюл. № 11
(71) Шеринг АГ (DE)
(72) Вернер Скубалла, Бернд Радюхель,
Хельмут Форбрюген, Клаус-Штефен,
Штюребехер, Мартин Хаберей,
Экехард Шиллингер (DE) и Михаэль-
Харольд Таун (GB)
(53) 547.514.71.07 (088.8)
(56) Патент ФРГ № 3048906,
кл. C 07 C 177/00, 1982.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
(5E)-13,14,18,18,19,19-ГЕКСАДЕГИДРО-
-3-ОКСА-6A-КАРБАПРОСТАГЛАНДИНА-1, ИЛИ
ИХ СОЛЕЙ
(57) Изобретение касается производ-
ных простагландина, в частности по-
лучения соединений общей ф-лы:



где R — CH₃ или C₂H₅, или их солей с трис-(оксиметил)аминометаном, обладающих антитромбоцитарной активностью, и может быть использовано в медицине. Цель — создание новых более активных веществ указанного класса. Их синтез ведут этерификацией соответствующего оксипроизводного простагландина с защищенными тетрагидропиранилами оксигруппами с помощью бромуксусной кислоты в присутствии гидроксида натрия. Затем отщепляют тетрагидропиранильные группы и выделяют целевой продукт в свободном виде или переводят его в соль с трис-(оксиметил)аминометаном. Новые вещества способны расширять бронхи и подавлять агрегацию тромбоцитов с лучшей специфичностью, чем известные простагландины с более продолжительным временем действия. В сравнении с PGI₂ они обладают лучшей стабильностью при токсичности LD₅₀ 10 мг/кг. 1 табл.

Изобретение касается способа получения производных (5E)-13,14,18,18,19,19-гексадегидро-3-окса-6а-карбапростагландина-1₂ общей формулы



где R - метильная или этильная группа,

или их солей с трис-(оксиметил)аминометаном.

Целью изобретения является создание новых соединений с улучшенными фармакологическими свойствами.

Пример 1. (5E)-(16S)-13,14-дидегидро-16,20-диметил-3-окса-18,18,19,19-тетрадегидро-6а-карбапростагландин-1₂.

К раствору 0,4 г 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S,5S)-4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-нона-1,6-диинил]-бицикло[3,3,0]октан-3-илиден}-этанол-1 в 12 мл тетрагидрофурана прибавляют 80 мг 55%-ной суспензии гидроксида натрия (в минеральном масле), после чего смесь нагревают в течение 1 ч при температуре ее кипения с обратным холодильником. Затем прибавляют раствор 127 мг бромуксусной кислоты в 4 мл тетрагидрофурана, смесь нагревают в течение 18 ч при температуре кипения с обратным холодильником, разбавляют диэтиловым эфиром и производят экстрагирование 5%-ным раствором гидроксида натрия четыре раза по 30 мл. Полученный экстракт подкисляют до pH 3 посредством прибавления при 0°C 10%-ного раствора серной кислоты, после чего производят экстрагирование хлористым метилом. Органический экстракт встряхивают с насыщенным раствором поваренной соли, сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. В результате получают 220 мг 11,15-бис-(тетрагидропиранилового эфира (5E)-(16S)-13,14-дидегидро-16,20-диметил-3-окса-18,18,19,19-тетрагидро-

-6а-карбапростагландина-1₂, который для отщепления защитных групп в течение 18 ч перемешивают при 25°C с 15 мл смеси уксусной кислоты, воды и тетрагидрофурана (65/35/10). Смесь упаривают при добавлении толуола, а остаток хроматографируют на силикагеле при применении в качестве элюирующего средства смеси этилового эфира уксусной кислоты и 0,1-1%-ной уксусной кислоты. В результате получают 145 мг указанного соединения в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК- спектр (CHCl₃) см⁻¹: 3600, 3400 (широкий), 2930, 2223, 1730, 1600, 1425, 1380.

Исходный материал получают следующим образом.

1а. (1R, 5S, 6S, 7R) - 3,3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(4S)-2-бром-4-метил-3-оксонон-1-ен-6-инил]-бицикло (3,3,0)октан.

К суспензии 3,57 г гидроксида натрия (55%-ная суспензия в минеральном масле) в 360 мл диметоксиэтана прибавляют по каплям при 0°C раствор 21,9 г диметилового эфира 3-метил-2-оксоокт-5-ин-фосфоновой кислоты в 140 мл диметоксиэтана, смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, затем прибавляют к ней 14,56 г измельченного в мелкий порошок N-бромсукцинимид. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, смешивают с раствором 22,5 г (1R,5S, 6RS, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-формил-бицикло[3,3,0]октана в 180 мл диметоксиэтана, после чего массу перемешивают в течение 4 ч при 0°C. Затем реакционную смесь разбавляют 3 л диэтилового эфира, промывают до нейтральной реакции промывных вод насыщенным раствором поваренной соли, сушат над сернокислым натрием и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле при применении в качестве элюирующего средства смеси гексана и диэтилового эфира. После трехкратной хроматографии диастереомерных смешанных фракций получают в виде полярного соединения 8,1 г (1R, 5S, 6S, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(4R)-2-бром-4-метил-3-оксонон-1-ен-6-инил]-бицикло [3,3,0] октана и в виде неполярного соединения 7,4 г указанного соединения, ко-

торое представляет собой бесцветное маслообразное вещество.

ИК-спектр, см^{-1} : 2935, 2878, 1715, 1690, 1601, 1595, 1450, 1270, 948.

1b. (1R, 5S, 6S, 7R)-3,3-Этилендиокси-7 - (тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4S)-2-бром-4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-нон-1-ен-6-инил]-бицикло [3,3,0]-октан. 10

К раствору 7,4 г полученного по примеру 1a кетона в 140 мл метилового спирта при -20°C прибавляют порциями 3 г боргидрида натрия, после чего смесь перемешивают в течение 30 мин при -20°C . Непосредственно после этого смесь разбавляют диэтиловым эфиром, промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. 15

Неочищенный продукт (смесь 15-эпимеров) растворяют в 300 мл метилового спирта, прибавляют к раствору 2,95 г углекислого калия, после чего смесь перемешивают в течение 21 ч при 23°C в атмосфере аргона. Непосредственно после этого смесь упаривают в вакууме, остаток разбавляют диэтиловым эфиром и промывают насыщенным раствором поваренной соли до нейтральной реакции. Раствор сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. В результате хроматографии на заполненной силикагелем колонке при применении в качестве элюирующего средства смеси диэтилового эфира и хлористого метилена (7/3) получают сначала 2,6 г спирта, имеющего 15 β -конфигурацию, а также в виде полярного компонента 2,1 г спирта, имеющего 15 α -конфигурацию (PG-номенклатура), который представляет собой бесцветное маслообразное вещество. 30

Раствор, содержащий 2,1 г полученного по аналогии с указанным 15 α -спирта, 20 мг паратолуолсульфокислоты и 1,4 г дигидропирана в 50 мл хлористого метилена, перемешивают в течение 30 мин при 0°C . Непосредственно после этого реакционную смесь выливают в разбавленный раствор кислого углекислого натрия, производят экстрагирование диэтиловым эфиром, промывают органическую фазу водой до нейтральной реакции, сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. После хроматографии остатка на 45

силикагеле получают при применении в качестве элюирующего средства смеси гексана и диэтилового эфира (6/4) 2,6 г указанного соединения в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см^{-1} : 2939, 2877, 1450, 969, 948.

1c. (1R, 5S, 6S, 7R)-7 - (Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4S)-4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-нон-1,6-динил]-бицикло [3,3,0]октан-3-он.

Раствор 290 мг полученного по примеру 1b соединения в 2,5 мл диметилсульфоксида и 1 мл тетрагидрофурана смешивают с 112 мл трет-бутилата калия, после чего смесь перемешивают в течение 2 ч при 23°C . Затем реакционную смесь разбавляют 10 мл воды и производят экстрагирование три раза по 10 мл смеси диэтилового эфира и гексана (7/3), экстракт промывают водой до нейтральной реакции, сушат над насыщенным раствором поваренной соли и затем упаривают в вакууме.

Остаток перемешивают в течение 22 ч с 15 мл смеси уксусной кислоты, воды и тетрагидрофурана (65/35/10), упаривают в вакууме при добавлении толуола и подвергают остаток очистке с помощью хроматографии на силикагеле. Диэтиловым эфиром вымывают 150 мг маслообразного вещества, которое в 5 мл дихлорметана вводят во взаимодействие с 140 мг дигидропирана и 1 мг паратолуолсульфокислоты при 0°C . Спустя 30 мин реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром, встряхивают с 5%-ным раствором кислого углекислого натрия и насыщенным раствором поваренной соли, сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле при применении в качестве элюирующего средства смеси гексана и диэтилового эфира (1/1) получают 185 мг указанного соединения в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см^{-1} : 2940, 2876, 2216, 1733, 1020, 970.

1d. 2-[(E)-(1S, 5S, 6S, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4S)-4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-нон-1,6-динил]-бицикло [3,3,0]октан-3-илиден]-этанол-1.

К раствору 529 мг триэтилового эфира фосфорноуксусной кислоты в 10 мл

тетрагидрофурана при 0°C прибавляют 225 мг трет-бутилата калия, смесь перемешивают в течение 10 мин, смешивают с раствором, содержащим 0,6 г полученного по примеру 1с кетона в 6 мл толуола, после чего смесь перемешивают в течение 22 ч при 23°C. Затем смесь разбавляют прибавлением 150 мл диэтилового эфира, один раз встряхивают с водой и один раз с 20%-ным раствором гидроокиси натрия, промывают водой до нейтральной реакции, сушат над сернистым магнием и упаривают в вакууме. Остаток со смесью гексана и диэтилового эфира (6/4) фильтруют через силикагель. В результате получают 0,58 г ненасыщенного сложного эфира в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см⁻¹: 2940, 2870, 2212, 1704, 1655, 970.

150 мг литийалюминийгидрида порциями прибавляют при 0°C к перемешиваемому раствору 570 мг полученного сложного эфира в 25 мл диэтилового эфира и смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C. Избыток реагента разлагают посредством прибавления по каплям этилового эфира уксусной кислоты, прибавляют 1 мл воды, перемешивают смесь в течение 3 ч при 20°C, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле при применении в качестве элюирующего средства смеси диэтилового эфира и гексана (3/2). В результате получают в виде неполного соединения 140 мг 2-[(Z) - (1S, 5S, 6S, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4S) - 4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-нона-1,6-динил] - бицикло[3,3,0]октан-3-илиден} - этанола-1 и 180 мг указанного соединения в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см⁻¹: 3620, 3450 (широкий), 2940, 2860, 2212, 970.

Пример 2. (5E)-(16R)-13,14-Дидегидро-16,20-диметил-3-окса-18,18,19,19-тетрадегидро-6а-карба-простагландин-1₁.

По аналогии с примером 1 из 0,6 г 2-[(E)-(1S, 5S, 6S, 7R) - 7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4R) - 4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-нона-1,6-динил] - бицикло[3,3,0]октан-3-илиден} - этанола-1 получают 0,26 г указанного соедине-

ния в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см⁻¹: 3600, 3410 (широкий), 2930, 2222, 1730, 1600, 1425, 1380.

Исходный материал, примененный для получения указанного соединения, получают следующим образом.

2а. (1R, 5S, 6S, 7R) - 3,3-Этилендиокси - 7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4R)-2-бром-4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-ион-1-ен-6-инил] - бицикло[3,3,0]октан.

По аналогии с примером 1 из 8 г (1R, 5S, 6S, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензотиокси-6-[(4R)-2-бром-4-метил-3-оксонон-1-ен-6-инил] - бицикло[3,3,0]октана (полярный 16-метил-диастереомер по примеру 1а) получают 2,9 г указанного соединения в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см⁻¹: 2940, 2878, 1450, 970, 948.

2б. (1R, 5S, 6S, 7R) - 7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4R) - 4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-нона-1,6-динил] - бицикло[3,3,0]октанон-3.

По аналогии с примером 1с из 2,8 г полученного по примеру 2а соединения получают 1,7 г указанного соединения в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см⁻¹: 2940, 2875, 2215, 1738, 1021, 970.

2с. 2-[(E)-(1S, 5S, 6S, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4R) - 4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-нона-1,6-динил] - бицикло[3,3,0]октан-3-илиден} - этанола-1.

По аналогии с примером 1 из 1,6 г полученного по примеру 2б кетона получают после хроматографического разделения изомеров 0,4 г 2-[(Z) - (1S, 5S, 6S, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4R) - 4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-нона-1,6-динил] - бицикло[3,3,0]октан-3-илиден} - этанола-1 в виде полярного компонента 0,5 г указанного соединения, которое представляет собой бесцветное маслообразное вещество.

ИК-спектр, см⁻¹: 3600, 3440 (широкий), 2942, 2860, 2212, 970

Пример 3. (5E)-(16RS)-13,14-Дидегидро-16-метил-3-окса-18,18,

19,19-тетрагидро-6а-карбапростагландин -I₂.

По аналогии с примером 1 из 0,45 г 2-[(E)-(1S, 5S, 6S, 7R)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4RS)-4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-окта-1,6-диинил]-бицикло[3,3,0]октан-3-илиден]-этанол-1 получают 0,2 г указанного соединения в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см⁻¹: 3610, 3400 (широкий), 2932, 2221, 1730, 1600.

Исходный материал, применяемый для получения указанного соединения, получают следующим образом.

3а. (1R, 5S, 6S, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-бензоилокси-6-[(4RS)-2-бром-4-метил-3-оксоокт-1-ен-6-инил]-бицикло[3,3,0]октан.

К суспензии 1,81 г гидроксида натрия в 180 мл диметоксиэтана при 0°C прибавляют по каплям раствор 10,5 г диметилового эфира 3-метил-2-оксогепт-5-инфосфоновой кислоты в 70 мл диметоксиэтана, смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, а затем прибавляют к ней 7,4 г измельченного в тонкий порошок N-бромсукцинимид. Смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C, смешивают с раствором 11,4 г (1R, 5S, 6R, 7R)-3,3-этилендиокси-7-бензоилокси-6-формилбицикло[3,3,0]октана в 90 мл диметоксиэтана, после чего реакционную массу перемешивают в течение 2 ч при 0°C. Затем реакционную смесь выпивают в насыщенный раствор хлористого аммония и производят экстрагирование диэтиловым эфиром. Органический экстракт промывают водой до нейтральной реакции, сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле при применении в качестве элюирующего средства смеси гексана и диэтилового эфира (3/2) получают 8,2 г ненасыщенного кетона в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см⁻¹: 2930, 2880, 1712, 1688, 1602, 1595, 1450, 1275, 945.

3б. (1R, 5S, 6S, 7R)-3,3-Этилендиокси-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4RS)-2-бром-4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-окт-1-ен-6-инил]-бицикло[3,3,0]октан.

К раствору 5,9 г полученного по примеру 3а кетона в 140 мл метилового

спирта при -40°C прибавляют порциями 2,5 г боргидрида натрия, после чего реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -40°C. Непосредственно после этого смесь разбавляют диэтиловым эфиром, промывают водой до нейтральной реакции, сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. Неочищенный продукт (смесь 15-эпимеров) растворяют в 200 мл метилового спирта, к раствору прибавляют 2,5 г углекислого калия, после чего смесь перемешивают в течение 17 ч при 23°C в атмосфере аргона. Непосредственно после этого смесь упаривают в вакууме, остаток разбавляют диэтиловым эфиром, после чего производят промывку концентрированным раствором поваренной соли до нейтральной реакции. Органическую фазу сушат над сернокислым магнием и затем упаривают в вакууме. В результате хроматографии на заполненной силикагелем колонке при применении в качестве элюирующего средства смеси диэтилового эфира и хлористого метилена (7/3) получают сначала 1,6 г спирта, имеющего 15β-конфигурацию, а также в виде полярного компонента 2,1 г указанного соединения (PG-номенклатура 15α-окси), которое представляет собой бесцветное маслообразное вещество. Раствор, полученный из 1,6 г α-спирта, 16 мг паратолюлсульфоокислоты, 1,5 г ди-гидропирана и 50 мл хлористого метилена, перемешивают в течение 35 мин при 0°C. Непосредственно после этого производят разбавление диэтиловым эфиром, раствор встряхивают с разбавленным раствором углекислого натрия, промывают водой до нейтральной реакции, сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле и при применении в качестве элюирующего средства смеси гексана и диэтилового эфира (7/3) получают 2,17 г указанного соединения в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см⁻¹: 2940, 2870, 1450, 1120, 1018, 965, 948.

3с. (1R, 5S, 6S, 7R)-7-(Тетрагидропиран-2-илокси)-6-[(3S, 4RS)-4-метил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)-окта-1,6-диинил]-бицикло[3,3,0]октанон - 3.

К раствору 2,30 г полученного по примеру 3b соединения в 23 мл диметилсульфоксида и 10 мл тетрагидрофурана прибавляют 667 мг трет-бутила калия, после чего смесь перемешивают в течение 2 ч при 20°C. Затем реакционную смесь разбавляют прибавлением 100 мл воды и производят экстрагирование смесью диэтилового эфира и гексана (8/2) три раза по 100 мл смеси, экстракт промывают 30 мл воды и 30 мл насыщенного раствора поваренной соли, сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. Остаток в течение 22 ч перемешивают с 75 мл смеси уксусной кислоты, воды и тетрагидрофурана (65/35/10), смесь упаривают в вакууме, после чего полученный остаток подвергают очистке с помощью хроматографии на силикагеле. В результате элюирования диэтиловым эфиром получают 1,05 г маслообразного вещества, которое в 40 мл дихлорметана вводят во взаимодействие с 0,91 г дигидропирана и 10 мг паратолуолсульфокислоты при 0°C. Через 30 мин смесь разбавляют диэтиловым эфиром, встряхивают с раствором кислого углекислого натрия и с насыщенным раствором поваренной соли, сушат над сернокислым магнием и упаривают в вакууме. После хроматографии на силикагеле при применении в качестве элюирующего средства смеси гексана и диэтилового эфира (1/1) получают 1,53 г указанного соединения в виде бесцветного маслообразного вещества.

ИК-спектр, см⁻¹: 2942, 2876, 2210, 1737, 1018, 970, 905, 868.

3d. 2 - {(E)- (1S, 5S, 6S, 7R) - 7- (Тетрагидропиран - 2-илокси) - 6 - [(3S, 4RS) - 4-метил-3 - (тетрагидропиран-2-илокси) - окта - 1,6 - динил] - бицикло[3,3,0]октан-3 - илиден} - этанол - 1.

По аналогии с примером 1d из 1,4 г полученного по примеру 3c кетона получают после хроматографического разделения изомеров 0,37 г 2 - {(Z) - (1S, 5S, 6S, 7R) - 7 - (тетрагидропиран - 2-илокси) - 6 - [(3S, 4RS) - 4-метил-3 - (тетрагидропиран - 2-илокси) - окта - 1,6 - динил] - бицикло[3,3,0]октан - 3 - илиден} - этана - 1 и в виде полярного компонента 0,48 г указанного соединения,

которое представляет собой бесцветное маслообразное вещество.

ИК-спектр, см⁻¹: 3600, 3420 (широкий), 2945, 2860, 2225.

Пример 4. Соль (5E) - (16S) - - 13,14 - дидегидро - 16,20 - диметил-3-окса - 18,18,19,19 - тетрадегидро-6α-карбапростагландин - I₂ и трис-(оксиметил) аминметана.

К раствору 55 мг (5E) - (16S) - - 13,14 - дидегидро - 16,20 - диметил-3-окса - 18,18,19,19 - тетрадегидро-6α-карбапростагландин - I₂ в 8 мл ацетонитрила при 68°C прибавляют раствор 15 мг трис - (оксиметил) аминметана в 0,05 мл воды. Смесь охлаждают при перемешивании, через 16 ч декантацией отделяют продукт от растворителя, после чего остаток сушат в вакууме. В результате получают 40 мг указанного соединения в виде вязкого маслообразного вещества.

ИК-спектр (табл. KBr), см⁻¹: 3500 (широкий), 2930, 2222, 1705 (широкий).

Новые производные простаглицлина общей формулы I представляют собой ценные биологические активные вещества. Они способны понижать кровяное давление и расширять бронхи. Кроме того, они могут быть применены для торможения агрегации тромбоцитов. При аналогичном спектре проявления активности в сравнении с соответствующими простагландинами целевые соединения (I) обладают более высокой специфичностью и значительно более продолжительным временем проявления активности. В сравнении с PGI₂ они отличаются более высокой стабильностью.

Целевые соединения проявляют сильную антитромбоцитарную агрегационную активность, а также более сильное понижающее давление действие, чем соединения (15E) - (16RS) - 16-метил-3-окса - 18,18,19,19 - тетрадегидро-6α-карбапростагландин - I₂ (II) и его метилированный в 20 - положении гомолог (III). LD₅₀ целевого продукта по примеру 1 10 мг/кг. Это значение лежит в области значимый для илопроста.

В таблице приведены данные сравнительных опытов.

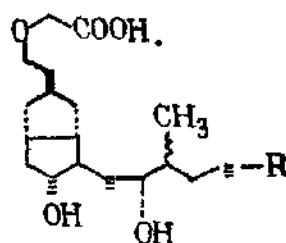
Соединение	Относительное торможение ADP-индуцированной тромбоцитарной агрегации в богатой бляшками плазме человека	Понижение кровяного давления р.о. SH-крысы, %	Рецептор - тест PGI ₁ -рецептор, относительный компенсационный фактор К
II	1	2 мг/кг	1
		PS 20	
		PD 31	
III	-	2 мг/кг	-
		PS 18	
		PD 29	
I	3,8	0,1 мг/кг	12
		PS 29	
		PD 43	

(пример 1)

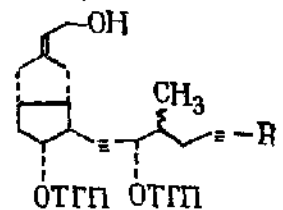
Примечание. Опыты проводились с 11,15-диацетатом. После метаболизма в печени диацетат находится в форме диола и поэтому действует в тесте понижения кровяного давления как 11,15 - диол.

Формула изобретения 35 или их солей с трис-(оксиметил)аминометаном, отличающийся тем, что соединение общей формулы

1. Способ получения производных (5E) - 13,14,18,18,19,19 - гексадегидро-3-окса-6а-карбапростагландин-1 - I₂ общей формулы I



40



45

где R - указано выше,

ТГП - тетрагидропиранильный остаток,

50

подвергают этерификации бромуксусной кислотой в присутствии гидрида натрия и после этого отщепляют тетрагидропиранильные группы и при необходимости переводят целевой продукт в соль с трис-(оксиметил)аминометаном.

где R - метильная или этильная группа,

