



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.12.73 (P. 167 396)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.75

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

Int. Cl.² C07C 177/00

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych związków z serii prostaglandyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków z serii prostaglandyn, zwłaszcza ω -pentanorprostaglandyn podstawionych w pozycji 15, które wykazują cenną aktywność fizjologiczną, polegający na estryfikacji kwasów karboksylowych w obecności środka odwadniającego.

W ten sposób przez poddanie znanej reakcji odpowiedniego kwasu z serii prostaglandyn i p-fenyllofenolu otrzymuje się nowe związki z serii prostaglandyn.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych związków z serii prostaglandyn o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n-$ lub grupę o wzorze $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^1$, w których to wzorach n jest liczbą całkowitą 0–5, jeżeli Z we wzorze 1 oznacza wiązanie pojedyncze, albo n jest liczbą całkowitą 1–5, jeżeli Z we wzorze 1 oznacza wiązanie podwójne trans, m jest liczbą całkowitą 2–3, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, a Ar oznacza grupę α -furylową, β -furylową, α -tienylową, β -tienylową, α -naftylową, β -naftylową, 3,4-dwumetoksyfenylołą, 3,4-metylenodwuoksyfenylołą, 3,4,5-trójmetoksyfenylołą lub grupę fenylołą podstawioną jako jedynym podstawnikiem atomem chlorowca, grupą trójfluorometylową, fenylołą, niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową, a we wzorze 1 R_1 oznacza grupę p-bifenylołą, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, W oznacza pojedyncze wiązanie lub podwójne wiązanie cis, L i N tworzą pojedyncze wiązanie albo L ozna-

2

cza atom wodoru jeżeli N oznacza grupę α -hydroksylową, a M oznacza grupę keto, grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, przy czym L, M i N są tak dobrane, aby skompletować strukturę prostaglandyny z serii A, E lub F, polega na poddaniu reakcji związku o wzorze 4, w którym A, Ar, R, M, N, L, W i Z mają wyżej podane znaczenie, N' ma takie samo znaczenie jak N albo oznacza grupę —OTHP, a R_3 oznacza grupę —OH lub grupę —OTHP, w których to grupach THP oznacza grupę czterowodoropiranylołą-2 z p-fenyllofenolem, w obecności środka odwadniającego, korzystnie dwucykloheksylokarbodwuimidu, a następnie na usunięciu grupy THP.

Nowe estry p-bifenylołowe otrzymuje się na drodze estryfikacji związku o wzorze 1 zawierającego wolne grupy hydroksylowe, albo grupy te można uprzednio zabezpieczyć czterowodoropiraniem, a następnie poddać zmydleniu.

W razie potrzeby otrzymany produkt oczyszcza się chromatograficznie, stosując jako wypełnienie kolumny odpowiednie nośniki, jak obojętny tlenek glinu, żel krzemionkowy, a korzystnie żel krzemionkowy o granulacji 60–200 mesh. Rozdział chromatograficzny prowadzi się w obojętnych rozpuszczalnikach, takich jak eter, octan etylu, benzen, chloroform, chlorek metylenu, cykloheksan lub n-heksan, w sposób opisany dokładniej w przykładach.

Przykład I. Roztwór 1 równoważnika kwa-

su 9-keto-11- α , 15 α -dwo[(czterowodoropiranyl-2)oksy]-16-fenilo-cis, trans- ω -tetranorprostadien-5,13-owego, 10 równoważników p-fenylfenolu i 1,25 równoważnika dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu miesza się całą noc, zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem i produkt oczyszcza się przy użyciu kolumny chromatograficznej otrzymując ester p-bifenylowy kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwo[(czterowodoropiranyl-2)oksy]-16-fenilo-cis, trans- ω -tetranorprostadien-5,13-owego.

Postępując w sposób opisany powyżej lecz zastępując estryfikowany związek odpowiednią 11,15-dwo[(czterowodoropiranyl-2)oksy]- ω -pentanorprostaglandyną podstawioną w pozycji 15 otrzymuje się inne estry p-bifenylowe w ω -pentanorprostaglandyn podstawionych w pozycji 15 z serii E i A.

Przykład II. Roztwór 1 równoważnika kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -dwo[(czterowodoropiranyl-2)oksy]-16-fenilo-cis, trans- ω -tetranorprostadien-5,13-owego, 10 równoważników p-fenylfenolu i 1,25 równoważnika dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu miesza się całą noc, zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem i produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej otrzymując ester p-bifenylowy kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -dwo[(czterowodoropiranyl-2)oksy]-16-fenilo-cis, trans- ω -tetranorprostadien-5,13-owego.

Postępując zasadniczo w sposób opisany powyżej lecz zastępując estryfikowany związek odpowiednią 11,15-dwo[(czterowodoropiranyl-2)oksy]- ω -pentanorprostaglandyną podstawioną w pozycji 15 otrzymuje się inne estry p-bifenylowe w ω -pentanorprostaglandyn podstawione w pozycji 15.

Przykład III. Roztwór 246 mg (0,65 mmola) 16-(1-tienilo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂, 680 mg (4 mmole) p-fenylfenolu, 412 mg (1 mmol) dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu oraz 15 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu produktu na kolumnie chromatograficznej z żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 60 mg estru p-fenylfenolu 16-(1-tienilo)- ω -tetranorprostaglandyny E, topniejącego w temperaturze 115—117°C po krystalizacji z mieszaniny estru z pentanem.

W podobny sposób otrzymuje się ester p-fenylfenolu i 16-(2-tienilo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂ o temperaturze topnienia 126—128°C.

Przykład IV. Roztwór 177 mg (0,35 mmola) 17-(1-furylo)- ω -trisanorprostaglandyny, 668 mg (0,39 mmola) p-fenylfenolu i 4,95 ml 0,1 m roztworu dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu i 15 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 28 mg estru p-fenylfenylowego 17(1-furylo)- ω -trisanorprostaglandyny topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 122—124°C.

Przykład V. Roztwór 200 mg (0,474 mmola) 16-(2-naftylo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂, 900 mg (5,3 mmola) p-fenylfenolu, 7 ml 0,097 m roztworu

dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu i 20 ml chlorku metylenu miesza się przez całą noc w temperaturze pokojowej. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 72 mg estru p-fenylfenylowego 16-(2-naftylo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂ topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 79—82°C. Strukturę otrzymanego związku potwierdzają widma w podczerwieni i spektrometrii masowej.

Przykład VI. Roztwór 150 mg (0,388 mmola) 13,14-dwuwodoro-15-metylo-16-fenilo- ω -tetranorprostaglandyny E₂, 645 mg (3,8 mmola) p-fenylfenolu, 4 ml 0,1 n roztworu dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu i 12 ml chlorku metylenu miesza się przez całą noc w temperaturze pokojowej. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 24 mg estru p-fenylfenylowego 13,14-dwuwodoro-15-metylo-16-fenilo- ω -tetranorprostaglandyny E₂ topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem, w temperaturze 74—77°C. Taką strukturę potwierdzają widma w podczerwieni i spektrometrii masowej. Epimery 15R i 15S można rozdzielić za pomocą chromatografii ciekłej.

Przykład VII. Roztwór 167 mg (0,47 mmola) 19-ketoprostaglandyny E₂, 800 mg (4,7 mmola) p-fenylfenolu, 6 ml 0,1 m roztworu dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu i 20 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 53 mg estru p-fenylfenylowego 19-ketoprostaglandyny E₂ topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 87—87,5°C. Taką strukturę potwierdza widmo podczerwieni. Wydajność reakcji wynosi 23%.

Przykład VIII. Roztwór 180 mg (0,55 mmola) 19-ketoprostaglandyny E₂ α , 940 mg (5,5 mmola) p-fenylfenolu 7 ml 0,97 m roztworu dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu i 20 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 156 mg estru p-fenylfenylowego 19-ketoprostaglandyny E₂ α topniejącego po krystalizacji z eteru w temperaturze 104—105°C. Taką strukturę potwierdza widmo w podczerwieni. Wydajność reakcji wynosi 56%.

Przykład IX. Roztwór 200 mg (0,535 mmola) kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwohydroksy-16-fenilo-cis, trans- ω -tetranorprostadien-5,13-owego, 900 mg (5,3 mmola) p-fenylfenolu, 7 ml 0,097 m dwucykloheksylokarbonimidu w chlorku metylenu i 20 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Ba-

ker, 60—200 mesh) stosując jako eluaty chloroform, a po nim octan etylu otrzymuje się ester p-fenylowego kwasu 9-keto-11 α ,15 α -dwyhydroksy-16-fenyl-*cis,trans*- ω -tetranorprostaglandien-5,13-owego, topniejący po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 120—121°C.

Postępując zasadniczo w sposób opisany powyżej, lecz zastępując estryfikowany związek ω -pentanorprostaglandynami podstawionymi w pozycji 15 otrzymuje się estry p-fenylfenylowe ω -pentanorprostaglandyny podstawionej w pozycji 15.

Przykład X. Roztwór 200 mg (0,474 mmola) 15-epi-16-(2-naftylo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂, 900 mg (5,3 mmola) p-fenylfenolu, 7 ml 0,097 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 20 ml chlorku metylenu miesza się przez całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 50 mg estru p-fenylfenylowego 15-epi-16-(2-naftylo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂, topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 101—103°C.

Postępując w sposób opisany powyżej otrzymuje się ester p-fenylfenylowy 16-(2-naftylo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂, topniejący w temperaturze 79—82°C.

Przykład XI. Roztwór 120 mg (0,32 mmola) 16-fenyl-13,14-dwuwodoro- ω -tetranorprostaglandyny E₂, 545 mg (3,2 mmola) p-fenylfenolu, 4,1 ml 0,097 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu miesza się przez noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 75 mg estru p-fenylfenylowego 16-fenyl-13,14-dwuwodoro- ω -tetranorprostaglandyny E₂, topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 90,5—92°C. Strukturę związku potwierdza widmo w podczerwieni, widmo magnetycznego rezonansu jądrowego i spektrometrii masowej. Wydajność reakcji wynosi 44%. Dla wzoru C₂₈H₃₈O₅:

obliczono: C 77,53% 7,27%

znaleziono: C 77,23% H 7,31%.

Przykład XII. Roztwór 130 mg (0,344 mmola) 16-(2-tienilo)- ω -tetranorprostaglandyny, 653 mg (0,38 mmola) p-fenylfenolu, 4,85 ml 0,1 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu oraz 15 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 18 mg estru p-fenylfenylowego 16-(2-tienilo)- ω -tetranorprostaglandyny, topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 126—128°C. Widma w podczerwieni, spektrometrii masowej, magnetycznego rezonansu jądrowego i w ultrafiolecie pozostają w zgodności z taką strukturą.

Przykład XIII. Roztwór 36 mg (0,096 mmola) 13,14-dwuwodoro-16-fenyl- ω -tetranorprostaglandyny E₁, 164 mg (0,96 mmola) p-fenylfenolu, 1,5 ml

0,097 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 5 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 10 mg estru p-fenylfenylowego 13,14-dwuwodoro-16-fenyl- ω -tetranorprostaglandyny E₁, topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 96—100°C.

Przykład XIV. Roztwór 146 mg (0,405 mmola) 13,14-dwuwodoro-15-fenyl- ω -pentanorprostaglandyny E₂, 770 mg (4,53 mmola) p-fenylfenolu, 6 ml 0,097 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 15 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 76 mg estru p-fenylfenylowego 13,14-dwuwodoro-15-fenyl- ω -pentanorprostaglandyny E₂, topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 87—90°C. Widma w podczerwieni i spektrometrii masowej pozostają w zgodzie z taką strukturą. Epimery 15R i 15S rozdziela się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Przykład XV. Roztwór 44 mg (0,12 mmola) 16-fenyl- ω -pentanorprostaglandyny E₁, 204 mg (1,2 mmola) p-fenylfenolu, 2,6 ml 0,097 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 5 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker 60—200 mesh) otrzymuje się ester p-fenylfenylowy 16-fenyl- ω -tetranorprostaglandyny E₁, topniejący po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 95—96°C.

Przykład XVI. Roztwór 76 mg (0,19 mmola) 16-(p-metoksyfenilo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂, 322 mg (1,9 mmola) p-fenylfenolu, 2,27 ml 0,09 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 10 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 26 mg estru p-fenylfenylowego 16-(p-metoksyfenilo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂, topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 108—110°C. Wydajność reakcji wynosi 25%.

Przykład XVII. Roztwór 200 mg (0,52 mmola) 16-(p-tolilo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂, 875 mg (5,2 mmola) p-fenylfenolu, 6,2 ml 0,097 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 20 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (Baker, 60—200 mesh) otrzymuje się 75 mg estru p-fenylfenylowego 16-(p-tolilo)- ω -tetranorprostaglandyny E₂, topniejącego po krystaliza-

cji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 104°C. Wydajność reakcji wynosi 27%.

Przykład XVIII. Roztwór 50 mg (0,13 mmola) 17-fenilo- ω -trisorprostaglandyny $F_2\alpha$, 220 mg (1,30 mmola) p-fenilo-fenylu, 1,79 ml 0,10 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 5 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym (Baker, 60–200 mesh) otrzymuje się 63 mg estru p-fenilo-fenylowego 17-fenilo- ω -trisorprostaglandyny $F_2\alpha$ topniejącego po krystalizacji z mieszaniny chlorku metylenu z heksanem w temperaturze 116–117°C. Widmo w podczerwieni pozostaje w zgodności z taką strukturą. Wydajność reakcji wynosi 90,5%.

Przykład XIX. Roztwór 200 mg (0,535 mmola) 16-fenilo- ω -tetranorprostaglandyny E_2 , 900 mg (5,3 mmola) p-fenilo-fenolu, 7 ml 0,097 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 20 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym (Baker, 60–200 mesh) otrzymuje się 185 mg estru p-fenilo-fenylowego 16-fenilo- ω -tetranorprostaglandyny E_2 topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 120–121°C. Widma w podczerwieni, spektrometrii masowej i w ultrafiolecie pozostają w zgodności z taką strukturą. Wydajność wynosi 66,5%.

Przykład XX. Roztwór 77 mg (0,20 mmola) 16-(o-tolilo)- ω -tetranorprostaglandyny E_2 , 340 mg (2,0 mmola) p-fenilo-fenylu, 2,58 ml 0,097 m roztworu dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 7,7 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym (Baker, 60–200 mesh) otrzymuje się 104 mg estru p-fenilo-fenylowego 16-(o-tolilo)- ω -tetranorprostaglandyny E_2 topniejącego po krystalizacji z mieszaniny eteru z pentanem w temperaturze 91–91,5°C. Widmo w podczerwieni pozostaje w zgodności z taką strukturą. Wydajność reakcji wynosi 97%.

Przykład XXI. Roztwór 50 mg (0,13 mmola) 17-fenilo- ω -trisorprostaglandyny E_2 , 220 mg (1,30 mmola) p-fenilo-fenolu, 1,79 ml 0,10 m dwucykloheksylokarbondwuimidu w chlorku metylenu i 5 ml chlorku metylenu miesza się całą noc w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym (Baker, 60–200 mesh) otrzymuje się 51 mg estru p-fenilo-fenylowego 17-fenilo- ω -trisorprostaglandyny E_2 topniejącego po krystalizacji z mieszaniny chlorku metylenu z heksanem w temperaturze 114,5–115,5°C. Widmo w podczerwieni pozostaje w zgodności z taką strukturą.

W poniższej tablicy podano temperatury estrów p-bifenilowych prostaglandyn otrzymanych sposobami opisanymi w przykładach.

Tablica

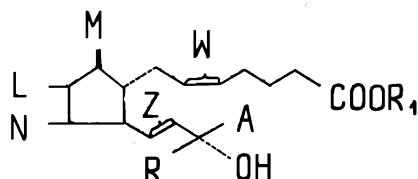
Nazwa związku	Temperatura topnienia °C
1	2
16-fenilo- ω -tetranorprostaglandyna E_2	120–121
13,14-dwuwodoro-16-fenilo- ω -tetranor PGE_2	108
16-fenilo- ω -tetranor PGE_1	95–96
16-fenilo- ω -tetranor PGE_0	96–100
17-fenilo- ω -tetranor PGE_2	114,5–115,5
17-fenilo- ω -trisor $PGF_2\alpha$	116–117
17 α -furylo- ω -trisor $PGF_2\alpha$	122–124
16 β -naftylo- ω -tetranor PGE_2	79–82
16-(o-tolilo)- ω -tetranor PGE_2	91–91,5
16-(p-tolilo)- ω -tetranor PGE_2	104
16-(p-metoksyfenilo)- ω -tetranor PGE_2	108–110
16 α -tienylo- ω -tetranor PGE_2	115–117
16 β -tienylo- ω -tetranor PGE_2	126–128
15-fenilo-13,14-dwuwodoro- ω -tetranor PGE_2	87–90
15-metylo-16-fenilo-13,14-dwuwodoro- ω -tetranor PGE_2	74–77
19-keto- PGE_2	87–87,5
19-keto- $PGF_2\alpha$	104–105
20-keto- ω -homo PGE_2	73–73
17-keto- $PGF_2\alpha$	93–94,5
13,14-dwuwodoro-15-epi-16-fenilo- ω -tetranor PGF_2	111,5–113,5
13,14-dwuwodoro-16-fenilo- ω -tetranor PGF_2	129–131
16-(p-bifenilo)- ω -tetranor PGE_2	107–109
15-epi-16 β -naftylo- ω -tetranor PGE_2	101–103
20-keto- ω -homo $PGF_2\alpha$	104–105
16 α -tienylo- ω -tetranor PGE_1	120–121
16-fenilo- ω -tetranor PGF_2	117–119

Zastrzeżenie patentowe

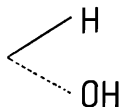
1. Sposób wytwarzania nowych związków z serii prostaglandyn o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $AR(CH_2)_n$ lub grupę o wzorze $-(CH_2)_m-OR'$, w których to wzorach n jest liczbą całkowitą 0–5, jeżeli Z we wzorze 1 oznacza wiązanie pojedyncze, albo n jest liczbą całkowitą 1–5, jeżeli Z we wzorze 1 oznacza wiązanie podwójne trans, m jest liczbą całkowitą 2–3, R' oznacza niższą grupę alkilową, a Ar oznacza grupę

α -furylową, β -furylową, α -tienylową, β -tienylową, α -naftyłową, β -naftyłową, 3,4-dwumetoksyfenyłową, 3,4-metylenodwuoksyfenyłową, 3,4,5-trójetoksyfenyłową lub grupę fenyłową podstawioną jako jedynym podstawnikiem atomem chlorowca, grupę trójfluorometyłową, fenyłową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, a we wzorze 1 R_1 oznacza grupę p-bifenylową, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, W oznacza pojedyncze wiązanie lub podwójne wiązanie cis, L i N tworzą pojedyncze wiązanie, albo L oznacza atom wodoru, jeżeli N oznacza grupę α -hydroksylową, a M oznacza grupę keto, grupę o wzorze 2 lub

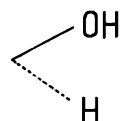
grupę o wzorze 3, przy czym L, M i N są tak dobrane, aby skompletować strukturę prostaglandyny z serii A, E lub F, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym A, Ar, R, M, N, L, W i Z mają wyżej podane znaczenie, N' ma takie samo znaczenie jak N albo oznacza grupę —OTHP, a R_3 oznacza grupę —OH lub grupę —OTHP, w których to grupach THP oznacza grupę czterowodoropiranyłową-2 poddaje się reakcji z p-fenylfenolem, w obecności odpowiedniego środka estyfikującego, a następnie usuwa się grupę THP z otrzymanego związku o wzorze 1.



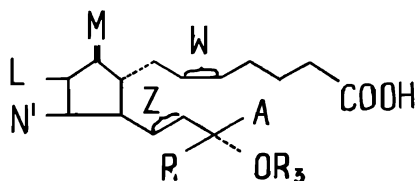
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4