

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 97191058.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)

C07C 405/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100337632C

[22] 申请日 1997.6.4 [21] 申请号 97191058.8

[30] 优先权

[32] 1996. 6. 10 [33] JP [31] 147166/96

[32] 1997. 1. 23 [33] JP [31] 10191/97

[86] 国际申请 PCT/JP1997/001892 1997.6.4

[87] 国际公布 WO1997/047595 日 1997.12.18

[85] 进入国家阶段日期 1998.4.9

[73] 专利权人 苏坎波公司

地址 瑞士楚格

[72] 发明人 上野隆司

[56] 参考文献

US4166187A 1979.8.27

EP0503887A2 1992.9.16

FR2317915A1 1977.2.11

EP0435443A2 1991.7.3

US3981868A 1976.9.21

审查员 陈 矛

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 齐曾度

权利要求书 3 页 说明书 78 页

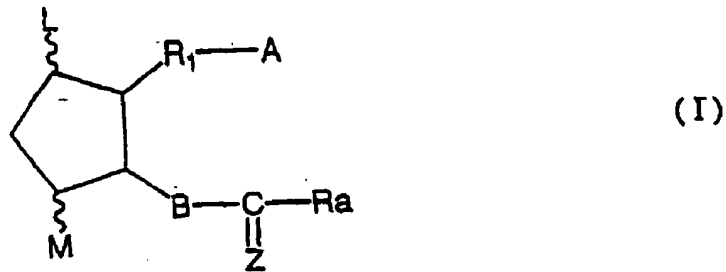
[54] 发明名称

内皮素拮抗剂

[57] 摘要

一种内皮素拮抗剂，其有效成分是一种前列腺烷酸衍生物，其中 α 链有 8 个或 8 个以上主链碳原子。

1. 通式 (I) 所示的前列腺烷酸化合物用于制造具有内皮素拮抗活性的药物组合物的用途:



式中,

L 和 M 是氢、羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基或氧代基, 其中 L 和 M 的基团中至少一个是氢以外的基团, 而且五元环也可以有至少一个双键;

A 是 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ 或其盐、酯或酰胺;

B 是 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C$
 H_2-CH_2- 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C\equiv$
 $C-CH_2-$ 或 $-CH_2-C\equiv C-$;

Z 是 $=O$

其中 R_4 和 R_5 是氢、羟基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基, 且 R_4 和 R_5 不能同时成为羟基和 C_1-C_6 烷氧基;

R_1 是无取代的或有卤素、氧代基或芳基取代的、二价饱和或不饱和的、7-12 个碳的脂肪族烃基;

R_a 是无取代的或有卤素、氧代基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 链烷酰氧基、环 (C_3-C_6) 烷基、芳基或芳氧基取代的、饱和或不饱和的 C_1-C_{14} 脂肪族烃基。

2. 权利要求 1 所述的用途, 其中该组合物用于治疗内皮素过量引起的疾病。

3. 权利要求 2 所述的用途, 其中内皮素过量引起的疾病选自下列一组: 高血压症、肺高血压症、贝格尔病、雷诺病、哮喘、眼底疾病、糖尿病、动脉硬化症、肾功能不全、心肌梗塞、狭心症、脑血管挛缩、脑梗塞、多脏器功能不全、泛发性血管内凝固和肾障碍。

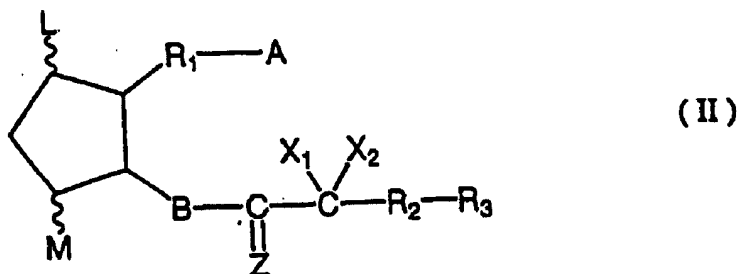
4. 权利要求 1~3 中任何一项所述的用途, 其中前列腺烷酸化合物的 α 链主链碳数为 8~13 个。

5. 权利要求 1~3 中任何一项所述的用途, 其中前列腺烷酸化合物的 α 链主链碳数为 9 个。

6. 权利要求 1~3 中任何一项所述的用途, 其中前列腺烷酸化合物是 2-脱羧-2-(羧基 C_1 - C_6 烷基)-前列腺素化合物。

7. 权利要求 1~3 中任何一项所述的用途, 其中前列腺烷酸化合物是 2-脱羧-2-(2-羧基乙基)前列腺素化合物。

8. 权利要求 1~3 中任何一项所述的用途, 其中前列腺烷酸化合物是通式 (II) 所示的化合物,



式中,

L 和 M 是氢、羟基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、羟基 (C_1 - C_6) 烷基或氧代基, 其中 L 和 M 的基团中至少一个是氢以外的基团, 而且 5 元环也可以有至少一个双键;

A 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其盐、酯或酰胺;

B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}$

H_2-CH_2- 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv$

$\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z 是 $=\text{O}$

其中 R_4 和 R_5 是氢、羟基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基, 且 R_4 和 R_5 不能同时成为羟基和 C_1 - C_6 烷氧基;

X_1 和 X_2 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基或卤素;

R_1 是无取代的或有卤素、氧代基或芳基取代的、二价饱和或不饱和的、7~12 个碳的脂肪族烃基;

R_2 是单键或 C_1-C_6 亚烷基;

R_3 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、环 (C_3-C_6) 烷基、芳基或芳氧基。

内皮素拮抗剂

技术领域

本发明涉及 α 链主链碳数延长的前列腺烷酸化合物作为内皮素拮抗剂的新型用途。

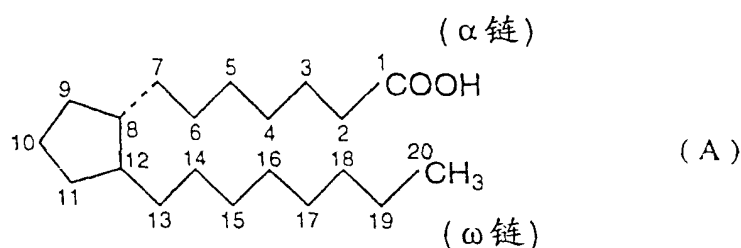
本发明的拮抗剂可用作与内皮素有关的各种疾病的处置剂。

背景技术

内皮素 (endothelin) 是由 21 个氨基酸组成的、内在的生理活性肽, 已知有 3 种, 即内皮素 - 1、内皮素 - 2 和内皮素 - 3。

内皮素是能直接和间接地 (调整各种内因性物质的游离) 使血管性和非血管性平滑肌持续收缩的生理活性物质, 而且内皮素的产生会因内皮障碍而增强。其过量产生已被认为是高血压症、肺血压症、贝格尔 (Berger's) 病、雷诺病、哮喘、眼底 (网膜、脉络膜等) 疾病、糖尿病、动脉硬化症、肾功能不全、心肌梗塞、狭心症、脑血管挛缩和脑梗塞等的病因之一。而且, 已经知道是对起因于内毒素休克的多脏器功能不全、泛发性血管内凝固等的疾病、环孢多肽等诱发的肾功能障碍来说重要的传递质。进而, 也已知肝移植等脏器移植后血中内皮素浓度上升了。

前列腺烷酸是成为天然存在的前列腺素 (PG) 类的一般结构特性的骨架化合物, 可用以下结构式表示。



天然 PG 类, 按 5 元环的结构特性, 可划分为 PGA 类、PGB 类、PGC 类、PGD 类、PGE 类、PGF 类、PGG 类、PGH 类、PGI 类和 PGJ 类, 此外, 按链部分是否存在不饱和键以及氧化, 还可划分为

下脚 1 …… 13, 14 位不饱和键, 15 位 OH;

下脚 2 …… 5, 6 位及 13, 14 位两个不饱和键, 15 位 OH;

下脚 3 …… 5, 6 位、13, 14 位及 17, 18 位三个不饱和键, 15 位 OH;

进而, PGF 类还可按 9 位羟基的配置, 划分为 α (羟基为 α 配置) 和 β (羟基为 β 配置)。此外, 也已知有 15 位的 OH 代之以氧代基的化合物。

关于前列腺烷酸化合物对内皮素的作用, 已经有诸如 PGE₂ 抑制大鼠肾脏中内皮素诱发性的血管收缩, 前列环素 (PGI₂) 缓和狗肾脏中内皮素诱发性的血管收缩等的报告。

然而, 这些前列腺烷酸化合物都是 α 链的基本碳原子数为 7 的化合物, 还没有与 α 链主链碳数延长的前列腺烷酸化合物对应的东西。

要说明的是, 美国专利第 3,974,195 号或欧洲专利申请公开第 0453127 号 (对应于特开平 5 - 58992 号) 中, 记载了 α 链主链碳原子数延长 2 个的化合物, 但都没有关于对内皮素的作用的记载。

发明公开

本发明以提供可用于与内皮素有关的各种疾病或病症的处置的内皮素拮抗剂为目的。

本发明者对延长了 α 链主链碳数的前列腺烷酸化合物的生物活性进行广泛深入研究的结果, 发现与以前已知的 α 链碳数为 7 的前列腺烷酸化合物的内皮素拮抗作用相比, 令人惊讶的是, 延长了 α 链主链碳数的前列腺烷酸化合物有极强的内皮素拮抗作用, 并完成了 本发明。

即, 本发明是要提供以 α 链主链碳数在 8 以上的前列腺烷酸化合物为有效成分的内皮素拮抗剂。

在本发明中, 所谓“ α 链主链碳数在 8 以上的前列腺烷酸化合物”, 包括前列腺烷酸的 α 链主链碳数延长且 α 链主链碳数在 8 以上的化合物的所有取代形式或衍生物, 而不拘泥于 5 元环的构造, α 链、 ω 链上的双键数以及有无羟基、氧代基, 其它取代基是否存在, 和侧链部分的变形。

本发明的前列腺烷酸化合物命名时采用式 (A) 中所示前列腺烷酸的编号。

上述式 (A) 是 C - 20 的基本骨架的, 但本发明中碳数不受这一点限制。即, 构成基本骨架的碳的编号以羧酸为 1, 朝 5 元环方向依次 2 ~ 7 为 α 链上的碳, 8 ~ 12 为 5 元环的碳, 13 ~ 20 连接在 ω 链上, 但在 α 链上碳数减少的情况下从 2 位起抹消序号, 而在 α 链上碳数增加的

情况下则在 2 位上连接代替羧基（1 位）的取代基进行命名。同样，在 ω 链上碳数减少的情况下从 20 位起依次减少碳的号码，而在 ω 链上碳数增加的情况下则第 21 号以后的碳原子按取代基命名。此外，关于立体配置，除非有事先特别说明，否则就按上述基本骨架上具有的立体配置对待。

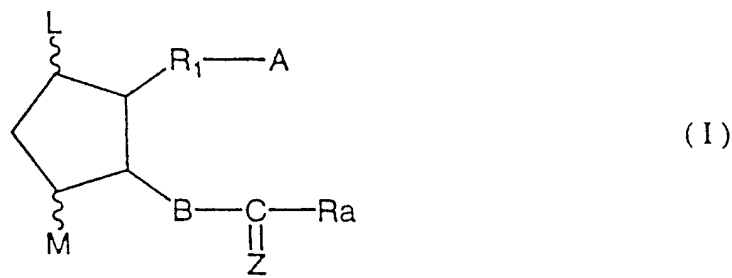
而且，诸如 PGD、PGE、PGF 虽然称为 9 位和/或 11 位上有羟基的化合物，但在本发明中也包括 9 位和/或 11 位有其它取代基代替羟基的情况。当命名这些化合物时，以 9 - 脱羟 - 9 - 取代物或 11 - 脱羟 - 11 - 取代物的形式命名。要说明的是，当有氢取代羟基时，只称为 9（11）脱羟基化合物。

如上所述，本发明中前列腺烷酸化合物的命名是以前列腺烷酸骨架为基础进行的，但在所述化合物有与前列腺素相同的部分结构的情况下，为简化起见，也利用 PG 的简称。在这种情况下， α 链主链碳数延长 2 个的 PG 化合物，即 α 链主链碳数为 9 的 PG 化合物，命名为 2 - 脱羧 - 2 - （2 - 羧基乙基） - PG 化合物。同样， α 链主链碳数为 11 的 PG 化合物，命名为 2 - 脱羧 - 2 - （4 - 羧基丁基） - PG 化合物。而 ω 链主链碳数延长 2 个的 PG 化合物，即 ω 链主链碳数为 10 的 PG 化合物，命名为 20 - 乙基 - PG 化合物。要说明的是，命名也可以根据 IUPAC 命名法对此进行。按两种命名法进行的化合物命名实例均显示在实施例中。

本发明中使用的前列腺烷酸化合物，只要 α 链主链碳数在 8 以上就可以，较好的是 α 链主链碳数为 8 ~ 13，更好的是 α 链主链碳数为 9 ~ 13，特别好的是 α 链主链碳数为 9 ~ 11。因此，例如，13 - 14 位有双键、15 位有羟基的 PG₁ 化合物，进而 5 - 6 位有双键的 PG₂ 化合物，进而 17 - 18 位还有双键的 PG₃ 化合物，而且 15 位有取代羟基的氧代基的 15 - 酮 - PG 化合物，15 位有取代羟基的氢的 15 - 脱羟基 - PG 化合物，或者这些的 13 - 14 位双键变成单键的 13,14 - 二氢 - PG 化合物，或者 13 - 14 位双键变成叁键的 13,14 - 二脱氢 - PG 化合物，这些当中任何一种都可以。此外，作为取代物或衍生物的实例，可以列举上述 α 链主链碳数在 8 以上的前列腺烷酸化合物的 α 链末端羧基被酯化的化合物，生理学上可接受的盐， ω 链碳数延长的化合物， α 链· ω 链上有（例如碳数 1 ~ 3）侧链的化合物，5 元环上有羟基、卤素、低级烷基、羟

基（低级）烷基、氧代基等取代基或双键的化合物， α 链上有卤素、氧代基、芳基等取代基的化合物， ω 链上有卤素、氧代基、羟基、低级烷氧基、低级链烷酰氧基、环（低级）烷基、芳基、芳氧基等取代基的化合物，在 ω 链比通常前列腺烷酸短的化合物的 ω 链末端有低级烷氧基、低级链烷酰氧基、环（低级）烷基、芳基、芳氧基等取代基的化合物等。

可用于本发明的较好化合物是式（I）所示化合物，



式中 L 和 M 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基或氧代基（但 L 和 M 的基团中至少一个是氢以外的基团，而且 5 元环也可以有至少一个双键）；

A 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能性衍生物；

B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}$
 H_2-CH_2- 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv$
 $\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z 是

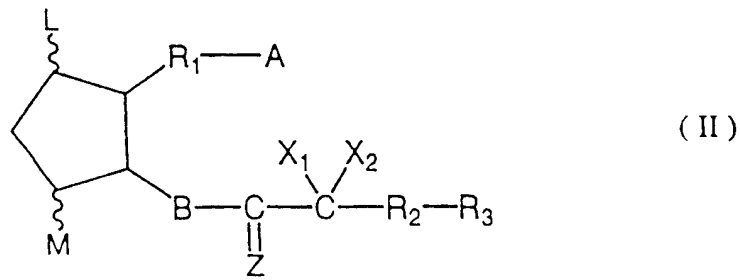


（ R_4 和 R_5 是氢、羟基、低级烷基或低级烷氧基，但 R_4 和 R_5 不能同时成为羟基和低级烷氧基）；

R_1 是无取代的或有卤素、氧代基或芳基取代的、二价饱和或不饱和的、7 ~ 12 个碳的脂肪族烃基；

Ra 是无取代的或有卤素、氧代基、羟基、低级烷氧基、低级链烷酰氧基、环（低级）烷基、芳基或芳氧基取代的、饱和或不饱和的低中级脂肪族烃基。

上述化合物中，特别好的一组化合物是通式（II）所示化合物，

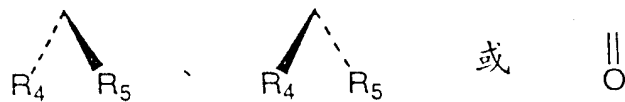


式中 L 和 M 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基或氧代基（但 L 和 M 的基团中至少一个是氢以外的基团，而且 5 元环也可以有至少一个双键）；

A 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能性衍生物；

B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}$
 H_2-CH_2- 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv$
 $\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z 是



（ R_4 和 R_5 是氢、羟基、低级烷基或低级烷氧基，但 R_4 和 R_5 不能同时成为羟基和低级烷氧基）；

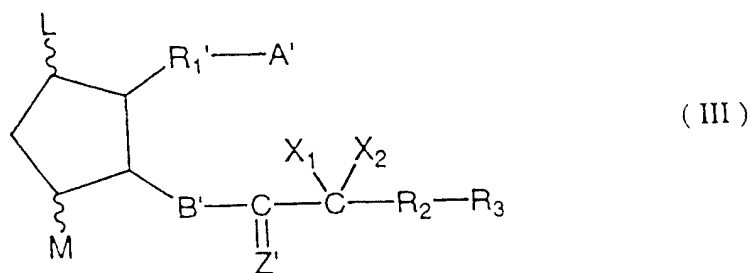
X_1 和 X_2 是氢、低级烷基或卤素；

R_1 是无取代的或有卤素、氧代基或芳基取代的、二价饱和或不饱和的、7 ~ 12 个碳的脂肪族烃基；

R_2 是单键或低级亚烷基；

R_3 是低级烷基、低级烷氧基、环（低级）烷基、芳基或芳氧基。

此外，本发明是通式（III）所示化合物，

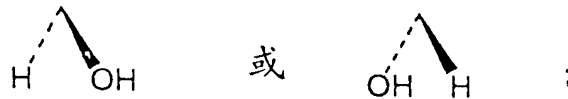


式中 L 和 M 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基或氧代基（但 L 和 M 的基团中至少一个是氢以外的基团，而且 5 元环也可以有至少一个双键）；

A' 是 -COOH 或其官能性衍生物；

B' 是 -CH₂-CH₂- 或 -CH=CH-；

Z' 是



X₁ 和 X₂ 是氢、低级烷基或卤素；（但 X₁ 和 X₂ 中至少有一方是卤素）；

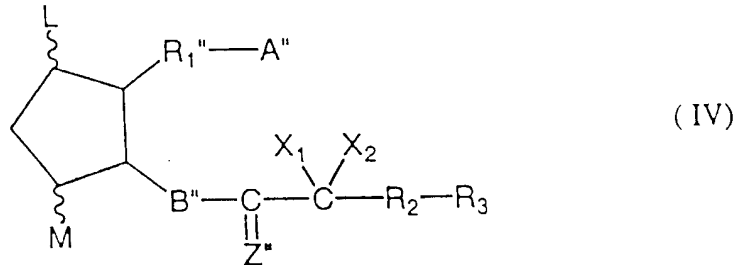
R₁ 是无取代的或有卤素、氧代基或芳基取代的、二价饱和或不饱和、

8 个碳的脂肪族烃基；

R₂ 是单键或低级亚烷基；

R₃ 是低级烷基、低级烷氧基、环（低级）烷基、芳基或芳氧基。

进而，本发明是通式（IV）所示的化合物：



式中

L 和 M 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基或氧代基（但 L 和 M 的基团中至少一个是氢以外的基团，而且 5 元环也可以有至少一个双键）；

A'' 是 -COOH 或其官能性衍生物；

B'' 是 -CH₂-CH₂- 或 -CH=CH-；

Z'' 是



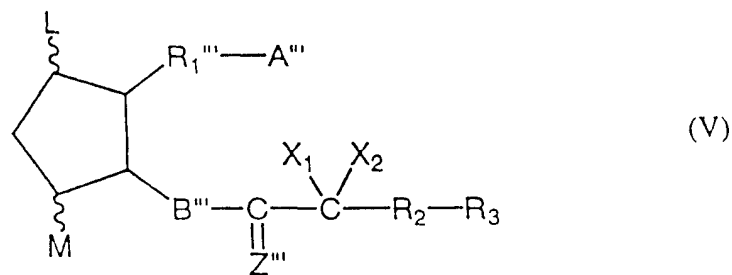
X_1 和 X_2 是氢、低级烷基或卤素；

R_1'' 是无取代的或有卤素、氧代基或芳基取代的、二价饱和或不饱和、8 个碳的脂肪族烃基；

R_2 是单键或低级亚烷基；

R_3 是低级烷基、低级烷氧基、环（低级）烷基、芳基或芳氧基。

进而，本发明是通式（V）所示化合物：



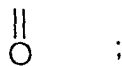
式中

L 和 M 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基或氧代基（但 L 和 M 的基团中至少一个是氢以外的基团，而且 5 元环也可以有至少一个双键）；

A''' 是 $-COOH$ 或其官能性衍生物；

B''' 是 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ ；

Z''' 是



X_1 和 X_2 是氢、低级烷基或卤素；

R_1''' 是无取代的或有卤素、氧代基或芳基取代的、二价饱和或不饱和、10 个碳的脂肪族烃基；

R_2 是单键或低级亚烷基；

R_3 是低级烷基、低级烷氧基、环（低级）烷基、芳基或芳氧基。

上述式中， R_1 、 R_1' 、 R_1'' 、 R_1''' 和 R_a 中的“不饱和”这个术语，系指孤立、分离或连续地含有作为直链或侧链碳原子之间的键的至少一个或一个以上双键和/或叁键。

“低中级脂肪族烃”这个术语，系指有 1 ~ 14 个碳的直链的烃，而且也可以有侧链（但侧链较好的是 1 ~ 3 个碳的）。较好的是 1 ~ 9 个

碳的烃。

“7 ~ 12个碳的脂肪族烃”这个术语，系指有7 ~ 12个碳的直链的烃，而且也可以有侧链（但侧链较好的是1 ~ 3个碳的）。较好的是8 ~ 12个碳的烃，尤其好的是8 ~ 10个碳的烃。

“卤素”这个术语包括氟、氯、溴和碘。

“低级”这个术语除非有特别的事先说明，否则包括有1 ~ 6个碳的基团。

“低级烷基”这个术语包括1 ~ 6个碳原子的直链或支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

“低级烷氧基”这个术语系指低级烷基部分与上述定义相同的低级烷基 - O -。

“羟基（低级）烷基”这个术语系指有至少一个羟基取代的如上所述烷基，例如羟甲基、1 - 羟基乙基、2 - 羟基乙基和1 - 甲基 - 1 - 羟基乙基。

“低级链烷酰氧基”这个术语系指式 $\text{RCO} - \text{O} -$ 所示基团，其中 $\text{RCO} -$ 是如上所述低级烷基氧化生成的酰基，例如乙酰基。

“低级环烷基”这个术语是含有3个以上碳原子的如上所述低级烷基闭环生成的基团，包括诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

“芳基”这个术语包括也可以有取代的芳香类碳环或杂环基团（较好是单环基团），包括诸如苯基、甲苯基、二甲苯基和噻吩基。作为取代基，包括卤素、有卤素取代的低级烷基（其中卤素原子和低级烷基有上述含义）。

“芳氧基”这个术语系指式 $\text{ArO} -$ 所示基团（其中 Ar 是如上所述芳基基团）。

A 所示羧基的“官能性衍生物”这个术语包括盐（较好的是医药上可接受的盐）、酯和酰胺类。

作为适当的“医药上可接受的盐”，包括惯用的无毒盐，可以列举与无机碱生成的盐，例如碱金属盐（钠盐、钾盐等）、碱土金属盐（钙盐、镁盐等）、铵盐，与有机碱生成的盐，例如胺盐（如甲胺盐、二甲胺盐、环己胺盐、苄胺盐、吡啶盐、乙二胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、三（羟甲胺基）乙烷盐、单甲基·单乙醇胺盐、赖氨酸盐、普鲁卡因盐、咖啡因盐等）、碱性氨基酸盐（如精氨酸盐、赖氨酸盐等）、

四烷基铵盐等。这些盐类可以诸如从对应的酸和碱，用常用方法或用盐交换法制备。

作为酯的实例，可以列举甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯、1-环丙基乙酯等低级烷酯，乙烯酯、烯丙酯等低级链烯酯，乙炔酯、丙炔酯等低级链炔酯，羟乙酯等羟基（低级）烷酯，甲氧基甲酯、1-甲氧基乙酯等低级烷氧基（低级）烷酯这样的脂肪族酯，以及诸如苯酯、甲苯磺酯、叔丁基苯酯、水杨酯、3,4-二甲氧基苯酯、苯甲酰胺基苯酯等有所希望取代基的芳基酯，苄酯、三苯甲酯、二苯甲酯等芳基（低级）烷酯。作为酰胺，可以列举甲基酰胺、乙基酰胺、二甲基酰胺等一或二低级烷基酰胺，N-某酰基苯胺、N-某酰基甲苯胺等芳基酰胺，甲磺酰胺、乙磺酰胺、甲苯磺酰胺等烷基或芳基磺酰胺等。

较好的A基实例是 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$

上述式(I)中，环、 α 和/或 ω 链的配置，与天然前列腺素类的配置既可以一样也可以不一样。因此，本发明也包括有天然配置的化合物与有非天然配置的化合物的混合物。

本发明的典型化合物实例，是2-脱羧-2-(羧基低级烷基)-PG化合物，尤其是2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-PG化合物、2-脱羧-2-(4-羧基丁基)-PG化合物、5-氟体、6-酮体、11-脱羟体、16-氟体、16-甲基体、17-氟体、17-甲基体、18-甲基体、19-甲基体、20-甲基体、20-乙基体、20-丙基体、18,19,20-三去甲-17-苯基体等。

本发明使用的PG化合物中，在13、14位饱和、15位有氧代基(即13,14-二氢-15-酮体)的情况下，有时会通过11位的羟基与15位的酮之间形成半缩醛，而出现酮-半缩醛平衡。

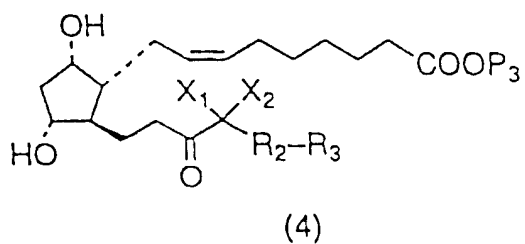
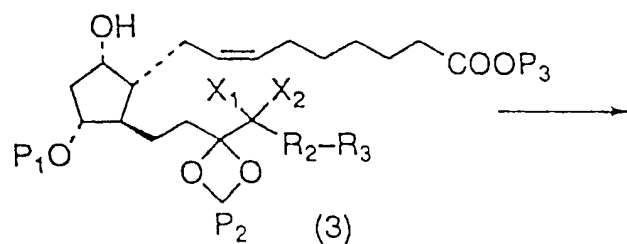
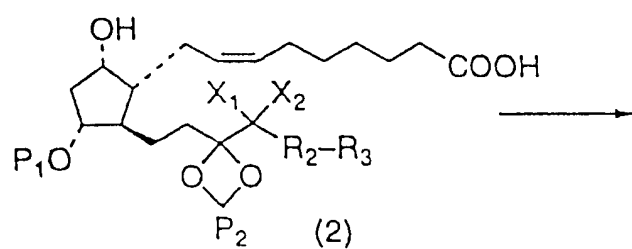
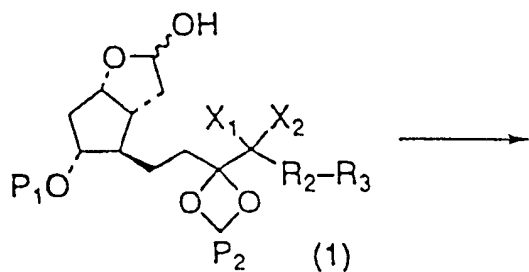
当存在这样的互变异构体时，两异构体的存在比率因其它部分的构造或取代基的种类而异，有时一方的异构体也会以压倒优势存在，但本发明中把这两者都包括在内，而且不管有没有这样的异构体存在，都用酮型的结构式或命名法来表示化合物，但这只是为了方便，而并没有排除半缩醛型的化合物。

在本发明中，各互变异构体及其混合物或旋光异构体及其混合物、

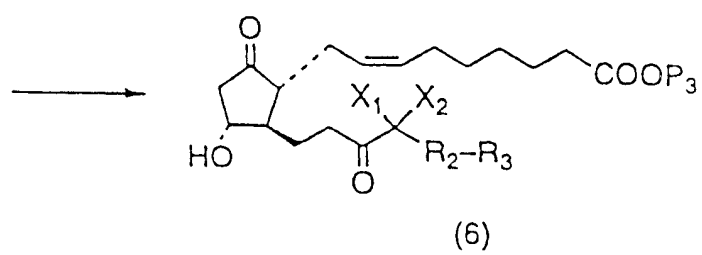
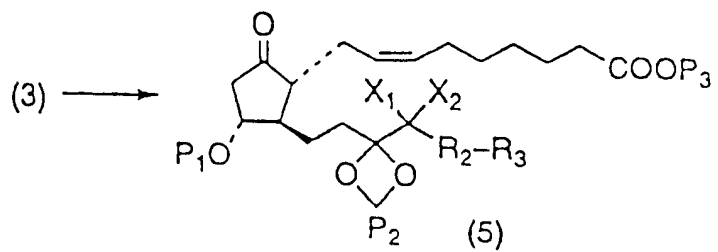
外消旋体、其它立体异构体等异构体，都可以用于相同目的。

本发明的化合物可以用各种方法制备，但也可以按照诸如以下反应式来制备。以下反应式中， P_1 、 P_2 、 P_3 、 P_4 、 P_5 、 P_6 和 P_7 是保护基， X_1 、 X_2 、 R_2 和 R_3 有与上述相同的含义。

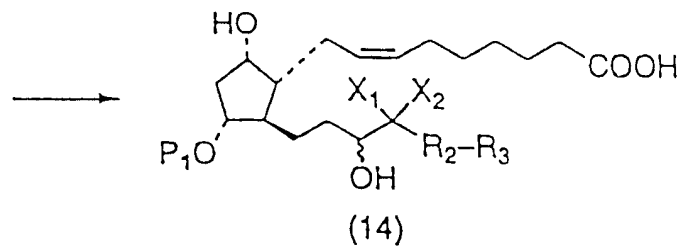
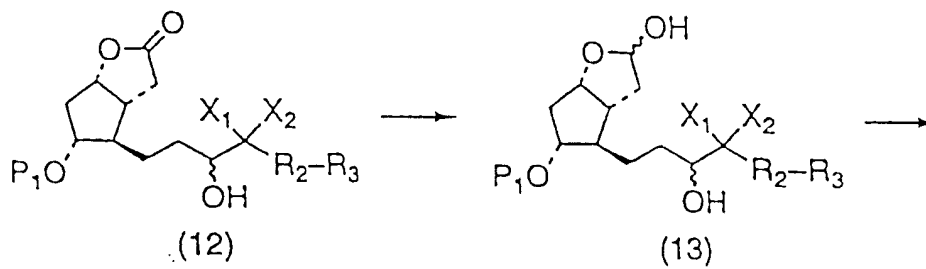
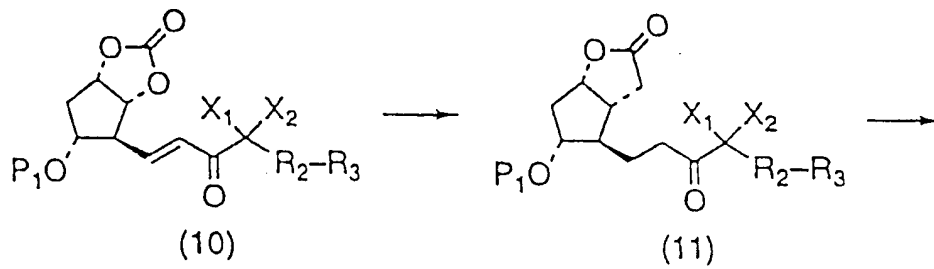
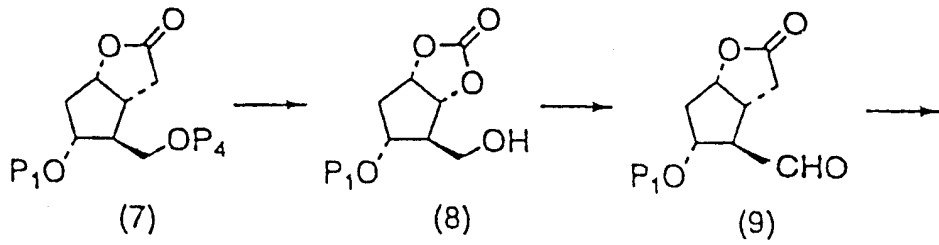
反应式1

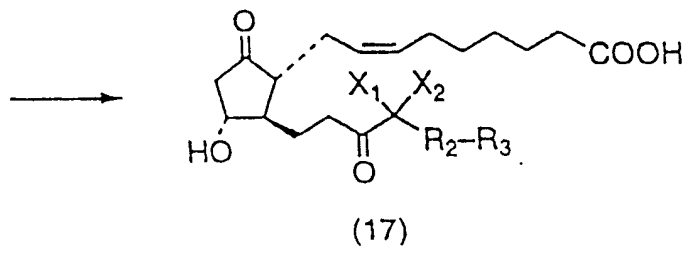
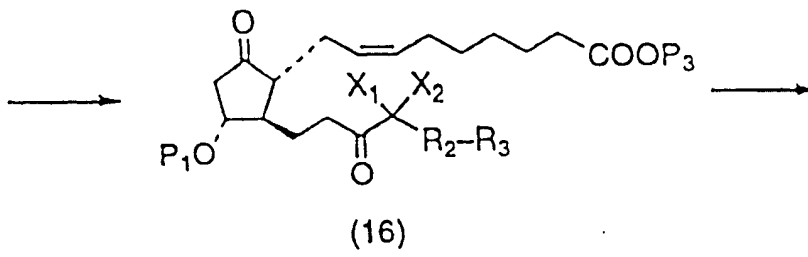


反应式 2

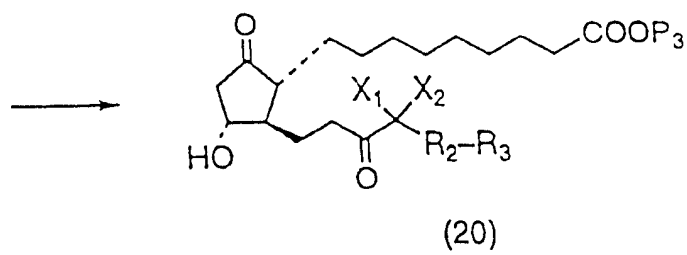
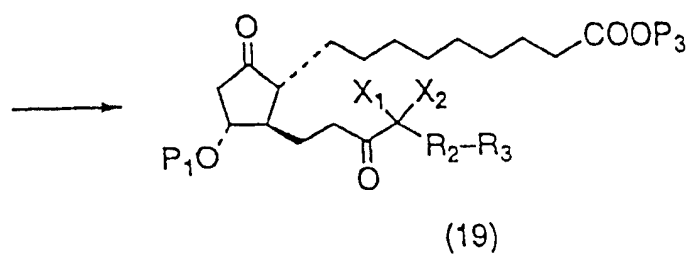
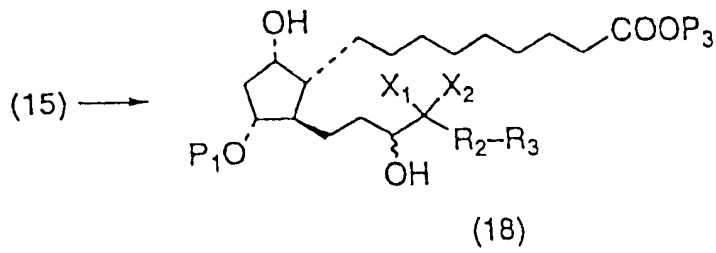


反应式3

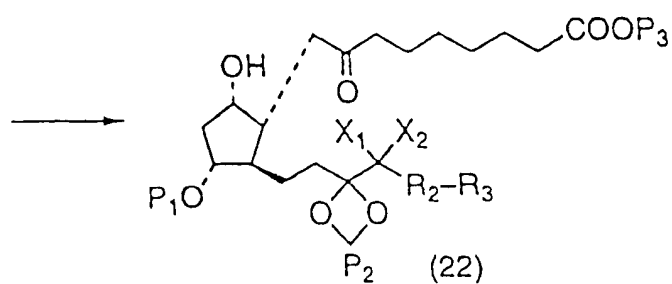
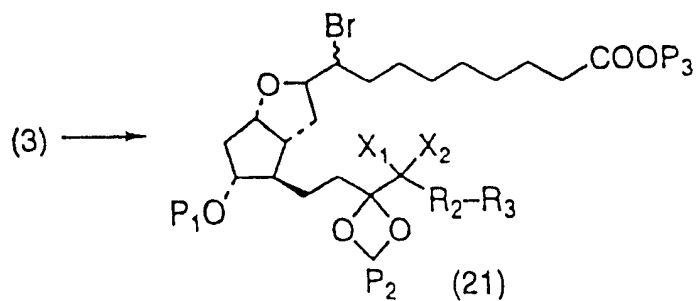




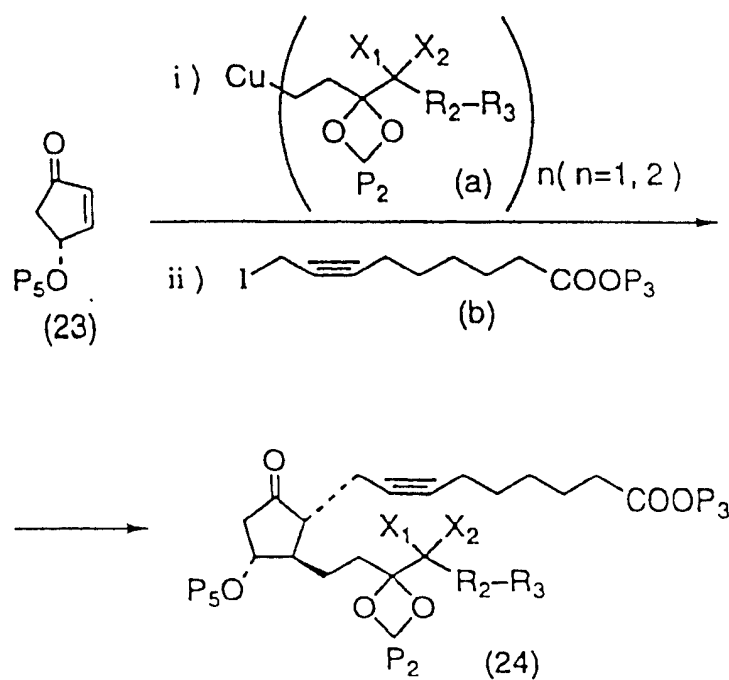
反应式 4



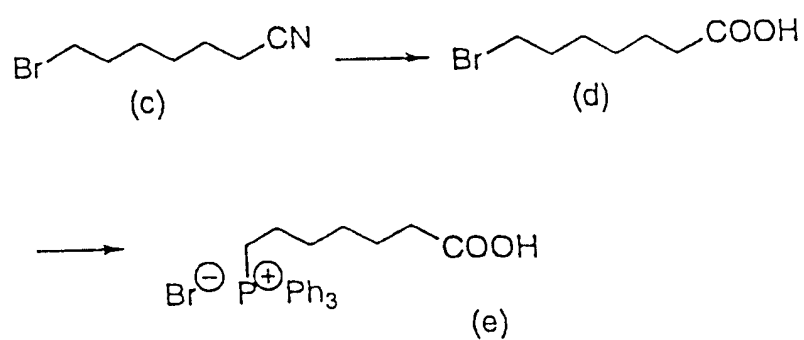
反应式5



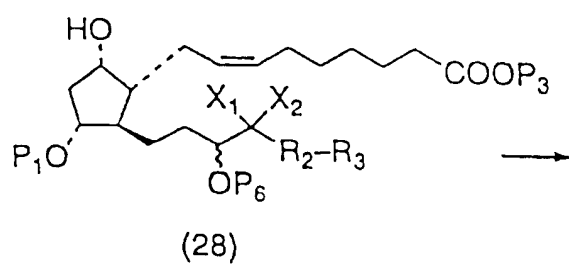
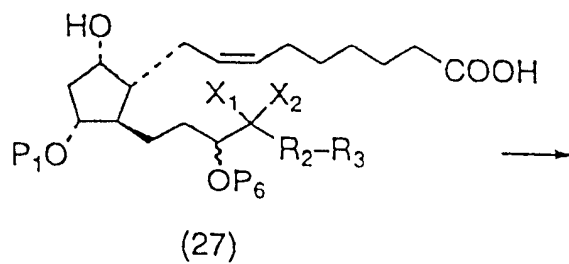
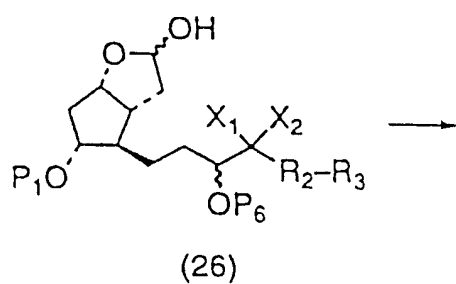
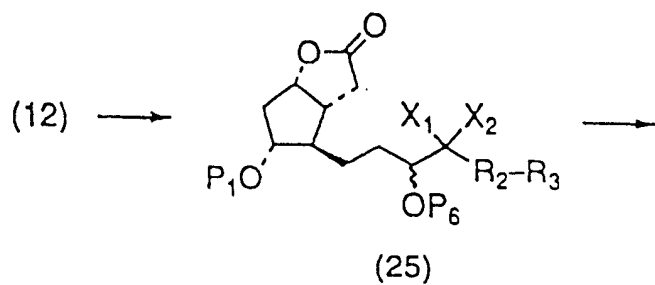
反应式6

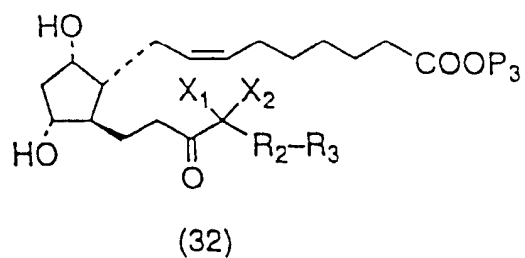
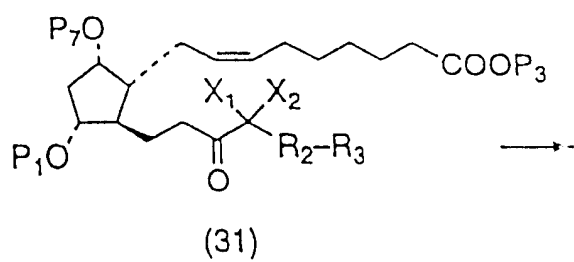
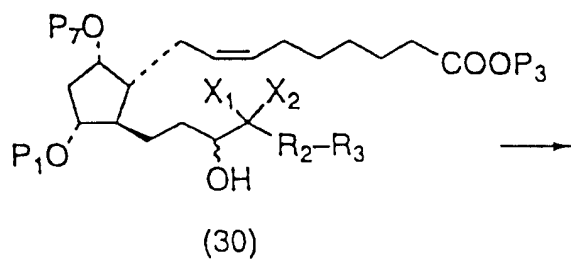
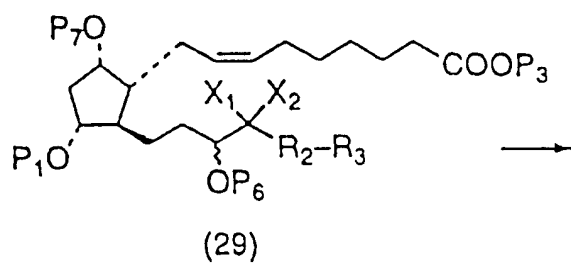


反应式7

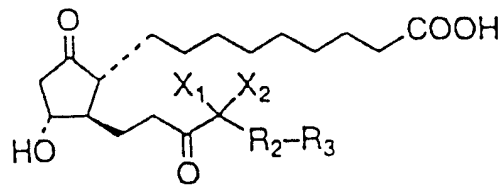
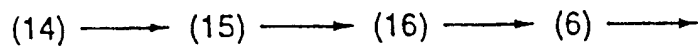


反应式8





反应式 9



(33)

在反应式 1 中，化合物 (1) (例如 X_1 和 X_2 为氢的化合物是特开昭 64 - 52753 号第 37 页合成流程图 I 中所示化合物 8) 与从溴化 (6-羧基己基) 三苯磷得到的イリド反应，制成 (2)，使之酯化而得到 (3)，若去掉保护基，就可以得到目的化合物 (4)。而且，在反应式 2 中，使上述化合物 (3) 发生琼斯氧化而制成 (5)，若去掉保护基，就可以得到目的化合物 (6)。

作为另一个实例，在反应式 3 中，使化合物 (7) (市售品) 得到的化合物 (8) 发生斯瓦恩氧化而制成醛 (9)，再使之与 2-氧代庚基膦酸盐 (例如 3,3-二卤素形式) 反应而得到 (10)。接触还原制成 (11)，用硼氢化钠使酮还原制成 (12)，再用氢化二异丁基铝还原制成邻位羟基内醚 (13)。使之与溴化羧己基磷反应制成 (14)，再酯化制成 (15)，再氧化制成 (16)，再脱保护得到化合物 (6)。根据愿望，还可脱除羧基保护基而得到游离酸 (17)。此外，在反应式 4 中，使上述化合物 (15) 接触还原制成 (18)，再进行斯瓦恩氧化而得到 (19)，使之脱保护就可以得到目的化合物 (20)。

在上述制备法中，若省略从化合物 (10) 得到 (1) 的还原，则可以得到 B 为 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的化合物。

要说明的是，当以通式 (I) 中 M 为 OH 以外 (例如低级烷基) 的化合物为目的时，使 11 位脱保护而 15 位受保护的化合物 (12) 的内酯还原成邻位羟基内醚，并通过韦特伊希反应导入 α 链，使 11 位的羟基用诸如低级链烷烃或单环芳基磺酸基保护之后，氧化 (例如琼斯氧化) 而制成 10-烯-9-酮，再与诸如低级烷基铜配合物反应，制成 11-低

级烷基体。PGD型化合物可通过使11脱保护氧化得到，而PGA型化合物可从10-烯-9-酮体得到。进而，6-酮化合物可诸如像反应式5中所示那样使化合物(3)与N-溴琥珀酰亚胺或碘反应制成(21)、再用DBU对其进行处理而得到，而5,6-脱氢化合物(即乙炔体)可诸如像反应式6中所示那样使化合物(23)与铜配合物反应生成的铜烯醇化物再与8-烷氧羰基-1-碘-2-辛烯反应来得到。饱和的 α 链导入剂可按照诸如反应式7制备。

进而，作为另一个实例，在反应式8中，使化合物(12)的15位羟基受保护(例如用甲硅烷基类保护基保护)制成(25)，再使内酯还原成邻羟基内醚而得到(26)，使之与 α 链导入剂例如从溴化(6-羧基己基)三苯磷得到的イリド反应而制成(27)。使羧基受保护而成为(28)，使9位的羟基受保护而成为(29)，使15位脱保护而得到(30)，氧化成为(31)之后，若使9、11位脱保护，则可得到目的化合物(32)。

此外，在反应式9中，可以通过用接触还原时能脱离的保护基(例如苄基)保护反应式3中的化合物(14)而制成(15)，9位氧化后使11位脱保护而得到(6)，若使之接触还原，则可得到目的化合物(33)。

上述 α 链主链碳数为8个以上的前列腺烷酸化合物可用作内皮素拮抗剂。

本发明中使用的化合物可以作为动物和人体用的药剂使用，通常可以全身或局部地点眼、经口、经静脉内注射(包括点滴)、皮下注射、经直肠内给药等方法使用。尤其可用于作为点眼剂的用途。给药量因动物或人等此类对象的种类、年龄、体重、要处置的症状、期待的治疗效果、给药方法、处置时间等而异，但通常在局部给药的情况下0.01~100 μ g/眼的给药量，或者1日分2~4次给药或以持续形态全身给药的情况下0.01~500mg/kg的给药量，可以说通常就十分有效。

作为按照本发明的点眼剂，包括点眼液或眼软膏等。点眼液可将有效成分溶解在无菌水溶液例如生理食盐水、缓冲液等中，或组合制作供用时溶解用。眼软膏可将有效成分混合于基剂中来制作。

作为按照本发明、用于经口给药的固体组合物，包括锭剂、糖锭、舌下锭、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂等。这样的固体组合物中可以使

一种或一种以上的活性物质与至少一种惰性稀释剂例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、硅铝酸镁混合。组合物也可以按照常法含有惰性稀释剂以外的添加剂，例如硬脂酸镁这样的润滑剂或纤维素葡萄糖酸钙这样的崩解剂， α 、 β 或 γ - 环糊精、二甲基 - α -、二甲基 - β -、三甲基 - β - 或羟丙基 - β - 环糊精等醚化环糊精，葡萄糖基 -、麦芽糖基 - 环糊精等枝化环糊精，甲酰化环糊精，含硫环糊精，misoprotol，磷脂质这样的稳定剂。当使用上述环糊精类时，有时会与环糊精类形成包接化合物从而增大稳定性。而且，通过使用磷脂质进行脂质体化，有时会增大稳定性。锭剂或丸剂必要时也可以用白糖、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素酞酸酯等胃溶性或肠溶性物质的薄膜包衣，而且也可以进行2层以上包衣。进而，还可以作为明胶这样的可崩解物质的胶囊剂。当速效性成为必要时，也可以作为舌下锭。

作为基剂，可以使用甘油、乳糖等。作为用于经口给药液体组合物，可以举乳液剂、溶液剂、悬浮液剂、糖浆剂、酞剂为例。也可以含有一般使用的惰性稀释剂、例如精制水、乙醇。这种组合物除惰性稀释剂外也可以含有湿润剂、悬浮剂这样的助剂、甜味剂、风味剂、芳香剂、防腐剂。

作为用于经口给药的其它组合物，包括含有一种或一种以上活性物质、可通过其本身众所周知的方法处方的喷雾剂。

作为按照本发明、用于非经口给药的注射剂，包括无菌水基或非水基溶液剂、悬浮液剂、乳液剂。作为水基溶液剂、悬浮液剂用介质，包括诸如注射用蒸馏水、生理食盐水和林格溶液。

非水基溶液剂、悬浮液剂用介质，有诸如丙二醇、聚乙二醇、橄榄油等植物油、乙醇等醇类、缩聚山梨糖醇油酸酯等。这样的组合物也可以进一步包含防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂等助剂。这些助剂可以诸如通过细菌截留式过滤器过滤、配入杀菌剂、瓦斯灭菌或放射性照射灭菌等方法无菌化。也可以制备这些或无菌的固体组合物并在使用前溶解于无菌水或无菌注射用溶剂中再使用。

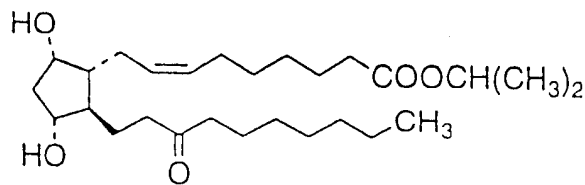
另一种形态是栓剂或直肠栓剂。这些栓剂可以通过使有效成分混合于可可脂等在体温软化的基剂中来制作，也可以用有适当软化温度的非离子型表面活性剂以提高吸收性。

实施例

以下用合成例和试验例对本发明做更详细的说明，但这些并不限定本发明。

合成例 1

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-15-酮-20-乙基-PGF₂α异丙酯〔IUPAC名：(Z)-9-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]-7-壬烯酸异丙酯〕(4-a)的制备



(4-a)

原料化合物制备

溴化(6-羧基己基)三苯磷(e)

把7-溴庚腈(c)(10.0g)添加到40%氢溴酸(80ml)中，加热回流6小时。用水稀释后，用乙醚萃取。用常法处理得到的粗生成物再用硅胶柱精制，得到7-溴庚酸(d)。

产率：7.60g(69%)

从7-溴庚酸(d)(7.60g)与三苯磷(10.0g)得到溴化(6-羧基己基)三苯磷(e)。

产率：16.0g(93%)

目的化合物的制备

1-1) (Z)-9-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-(3,3-亚乙二氧基癸基)-5-羟基-3-(四氢吡喃氧基)环戊基]-7-壬烯酸(2-a)

在氩气氛围下，氯化钠(60%，0.422g)用己烷洗涤，向其中添加二甲基亚砜(DMSO, 10ml)，在60℃保持3小时。回到室温后，添加溴化(6-羧基己基)三苯磷(2.49g)，搅拌30分钟。添加〔1S,3(R,S), 5R,6R,7R〕-6-(3,3-亚乙二氧基癸基)-7-四氢吡

喃氧基 - 2 - 氧杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 - 3 - 醇 (1 - a) 的 DMSO (11ml) 溶液, 在室温搅拌 2 小时、在 45 °C 搅拌 1 小时后, 倾入冰水中。用常法处理, 得到标题化合物 (2 - a)。

产率: 1.68g

1 - 2) (Z) - 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 2 - (3,3 - 亚乙二氧基癸基) - 5 - 羟基 - 3 - (四氢吡喃氧基) 环戊基] - 7 - 壬烯酸异丙酯 (3 - a)

化合物 (2 - a) (1.68g) 在乙腈 (15ml) 中用 1,8 - 二氮杂双环 [5. 4. 0] - 7 - 十一碳烯 (DBU, 0.78ml) 与异丙基碘 (0.35ml) 以常法酯化, 得到标题化合物 (3 - a)。生成物用硅胶柱精制。

产率: 0.908g (88 %)

1 - 3) (Z) - 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 3,5 - 二羟基 - 2 - (3 - 氧代癸基) 环戊基] - 7 - 壬烯酸异丙酯 (4 - a)

化合物 (3 - a) (0.305g) 溶解在乙酸: THF: 水 (2: 1: 1) 混合溶剂 (6ml) 中, 在 50 °C 保持 14 小时。用常法处理得到的粗生成物用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (4 - a)。

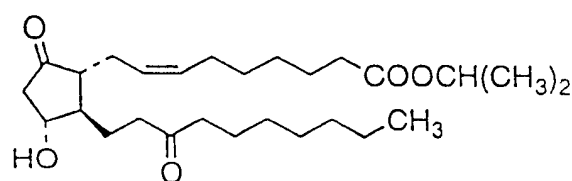
产率: 0.213g (90 %)

化合物 (4 - a) (在化合物 (4) 中, $X_1 = X_2 = H$, $R_2 - R_3 =$ 己基, $P_3 =$ 异丙基)

NMR(CDC1₃) δ : 0.85(t, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.20(d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.23~2.65(m, 34H), 3.86(m, 1H), 4.16(m, 1H), 4.99(Hept, 1H, $J = 6$ Hz), 5.39(m, 2H)

合成例 2

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 20 - 乙基 - PGE₂ 异丙酯 [IUPAC 名: (Z) - 9 - [(1R, 2R, 3R) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代 - 2 - (3 - 氧代癸基) 环戊基] - 7 - 壬烯酸异丙酯] (6 - a) 的制备



(6-a)

2-1) (Z)-9-[(1R,2R,3R)-2-(3,3-亚乙二氧基癸基)-5-氧代-3-(四氢吡喃氧基)环戊基]-7-壬烯酸异丙酯(5-a)

二氯甲烷(5ml)冷却至 -70°C ,向其中添加2M草酰氯(0.45ml)和DMSO(0.13ml),搅拌15分钟。向其中滴加(Z)-9-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-亚乙二氧基癸基)-5-羟基-3-(四氢吡喃氧基)环戊基]-7-壬烯酸异丙酯(3-a)(0.350g)的二氯甲烷(7ml)溶液。使其升温至 -55°C 并搅拌15分钟后,添加三乙胺(0.25ml),用6小时时间升温至 10°C 。常温处理得到的粗生成物用硅胶柱精制,得到标题化合物(5-a)。

产率: 0.311g (89%)

2-2) (Z)-9-[(1R,2R,3R)-3-羟基-5-氧代-2-(3-氧代癸基)环戊基]-7-壬烯酸异丙酯(6-a)

化合物(5-a)(0.311g)溶解在乙酸: THF: 水(2: 1: 1)混合溶剂(5ml)中,在 50°C 保持3小时。常法处理得到的粗生成物用硅胶柱精制,得到标题化合物(6-a)。

产率: 0.156g (66%)

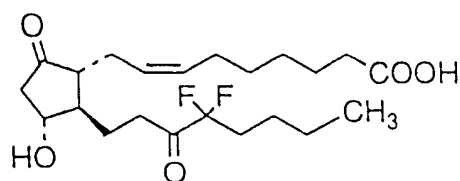
化合物(6-a)(化合物(6)中, $X_1 = X_2 = \text{H}$, $R_2 - R_3 =$ 己基, $P_3 =$ 异丙基)

NMR(CDCl_3) δ : 0.86(t, 3H, $J = 6.5\text{ Hz}$), 1.20(d, 6H, $J = 6\text{ Hz}$), 1.23~2.75(m, 33H), 4.20(m, 1H), 4.99(Hept, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 5.15~5.50(m, 2H)

合成例3

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGE₂ [IUPAC名: (Z)-9-[(1R, 2R, 3R)-2-

- (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] - 7 - 壬烯酸] (17 - a) 的制备



(17-a)

3 - 1) (1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛炔基) - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环[3.3.0]辛烷 - 3 - 酮 (10 - a)

从市售的 (1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基) - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环[3.3.0]辛烷 - 3 - 酮 (7 - a) 得到的 (1S,5R,6R,7R) - 6 - 羟甲基 - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环[3.3.0]辛烷 - 3 - 酮 (8 - a) (27.8g) 在二氯甲烷 (800ml) 中用草酰氯 (2.0M, 109.3ml)、DMSO (31.0ml) 和三乙胺 (150ml) 进行斯瓦恩氧化, 得到化合物 (9 - a) (P₁ = 四氢吡喃基)。

上述化合物 (9 - a) 与 3,3 - 二氟 - 2 - 氧代庚基磷酸二甲酯 (30.0g) 在甲醇铯 (8.23ml) 的存在下在二氯甲烷中反应。用常法处理后得到的粗生成物用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (10 - a)。

产率: 24.4g (58%)

3 - 2) (1S,5R,6R,7R) - 6 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 7 - 四氢吡喃氧基 - 2 - 氧杂双环[3.3.0]辛烷 - 3 - 酮 (11 - a)。

上述化合物 (10 - a) (12.7g) 在乙酸乙酯 (300ml) 中用 5% 钨 - 炭 (催化量) 和氢气接触还原, 得到标题化合物 (11 - a)。

产率: (12.5g) (99%)

3 - 3) (1S,5R,6R,7R) - 6 - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - 羟基辛基] - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环[3.3.0]辛烷 - 3 - 酮 (12 - a)

上述化合物 (11 - a) (12.6g) 在甲醇 (400ml) 中在 0℃ 用硼氢化钠 (1.25g) 还原, 得到标题化合物 (12 - a)。

产率: 12.1g (95.5 %)

3 - 4) [1S, 3(R,S), 5R,6R,7R] - 6 - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - 羟基辛基] - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 醇 (13 - a)

上述化合物 (12 - a) (12.1g) 在甲苯 (500ml) 中在 - 78 °C 用氢化二异丁基铝 (1.5M, 65.1ml) 还原, 用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (13 - a)。

产率: 11.1g (91 %)

3 - 5) (Z) - 9 - { (1R,2R,3R,5S) - 2 - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - 羟基辛基] - 5 - 羟基 - 3 - (四氢吡喃氧基) 环戊基 } - 7 - 壬烯酸苯酯 (15 - a)

氢化钠 (60 %, 1.63g) 用戊烷洗涤, 向其中添加 DMSO (40ml), 在 65 - 70 °C 保持 1.5 小时。调至室温, 添加溴化 (6 - 羧基己基) 三苯磷 (e) (9.61g), 制成イリド。向其中滴加上述化合物 (13 - a) (2.00g) 的 DMSO (15ml) 溶液, 在室温放置过夜。用常法处理得到化合物 (14 - a)。

产率: 3.18g (粗生成物)

上述化合物 (14 - a) (0.795g)、苯甲酰甲基溴 (1.01g) 和二异丙基乙胺 (0.89ml) 溶解在乙腈 (10ml) 中, 在室温保持 20 分钟、在 45 °C 保持 30 分钟。用常法得到的粗生成物用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (15 - a)。

产率: 0.604g

3 - 6) (Z) - 9 - [(1R,2R,3R) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 5 - 氧代 - 3 - (四氢吡喃氧基) 环戊基] - 7 - 壬烯酸苯甲酰甲酯 (16 - a)

草酰氯 (0.52ml) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液冷却至 - 78 °C, 向其中滴加 DMSO (0.92ml)。向其中添加上述化合物 (15 - a) (0.609g) 的二氯甲烷 (15ml) 溶液, 在 - 30 °C ~ - 20 °C 搅拌 1.5 小时。添加三乙胺 (1.88ml), 搅拌 30 分钟。用常法处理得到的粗生成物再用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (16 - a)。

产率: 0.514g (85 %)

3 - 7) (Z) - 9 - [(1R, 2R, 3R) - 2 - (4,4 - 二氟 -

3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] - 7 - 壬烯酸苯甲酰甲酯 (6 - b)

上述化合物 (16 - a) (0.514g) 溶解在乙酸: 水: THF (4:2:1) 混合溶剂 (30ml) 中, 在室温保持一夜。用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (Z) - 9 - [(1R,2R,3R) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] - 7 - 壬烯酸苯甲酰甲酯 (16 - b)。

产率: 0.272g (61%)

化合物 (6 - b) (化合物 (6) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3 =$ 丁基, $P_3 =$ 苯甲酰甲基)

NMR(CDC1₃) δ : 0.92(t, 3H, $J = 7.5$ Hz)、1.2 - 2.9(m, 27H)、4.18(m, 1H)、5.4(m, 2H)、7.4 - 8.0(m, 5H)

3 - 8) (Z) - 9 - [(1R,2R,3R) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] - 7 - 壬烯酸 (17 - a)

上述化合物 (6 - b) (0.272g) 溶解在乙酸 (10ml) 中, 在室温分批每次少量添加锌 (3.5g), 搅拌 2.5 小时。用常法处理得到的粗生成物再用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (17 - a)。

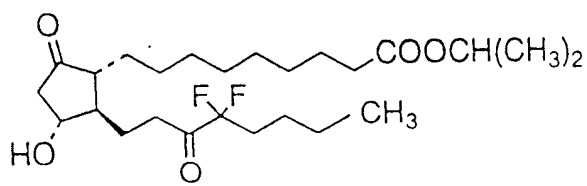
产率: 0.177g (81%)

化合物 (17 - a) (化合物 (17) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3 =$ 丁基)

NMR(CDC1₃) δ : 0.93(t, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.15 ~ 2.95(m, 28H), 4.19(m, 1H), 5.36(m, 1H)

合成例 4

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - PGE₁ 异丙酯 [IUPAC 名: 9 - [(1R,2R,3R) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] - 壬酸异丙酯] (20 - a) 的制备



(20-a)

4 - 1) (Z) - 9 - { (1R,2R,3R,5S) - 2 - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - 羟基辛基] - 5 - 羟基 - 3 - (四氢吡喃氧基) 环戊基 } - 7 - 壬烯酸异丙酯 (15 - b)

合成例 3 得到的化合物 (14 - a) (0.802g)、DBU (0.76ml) 和异丙基碘 (0.51ml) 溶解在乙腈 (15ml) 中, 在 50 °C 保持 1 小时。进一步使化合物 (14 - a) (0.492g) 发生同样的反应, 得到标题化合物 (15 - b)。

产率: 0.315g (两反应合计)

4 - 2) 9 - { (1R, 2R, 3R) - 2 - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - 羟基辛基] - 5 - 羟基 - 3 - (四氢吡喃氧基) 环戊基 } - 壬酸异丙酯 (18 - a)

上述化合物 (15 - b) (0.315g) 溶解在乙醇 (20ml) 中, 用钨 - 炭 (5 %) (0.08g) 和氢气接触还原, 得到标题化合物 (18 - a)。

产率: 0.301g (95 %)

4 - 3) 9 - [(1R,2R,3R) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 5 - 氧代 - 3 - (四氢吡喃氧基) 环戊基] - 壬酸异丙酯 (19 - a)

用草酰氯 (0.34ml)、DMSO (0.61ml) 和三乙胺 (1.22ml) 在二氯甲烷中使上述化合物 (18 - a) (0.301g) 发生斯瓦恩氧化, 得到标题化合物 (19 - a)。

产率: 0.288g (96 %)

4 - 4) 9 - [(1R,2R,3R) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] - 壬酸异丙酯 (20 - a)

上述化合物 (19 - a) (0.288g) 溶解在乙酸: 水: THF (4:2:1) 混合溶剂 (30ml) 中, 在 45 °C 保持 3.5 小时。用常法处理后得到的粗生成物用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (20 - a)。

产率: 0.184g (76 %)

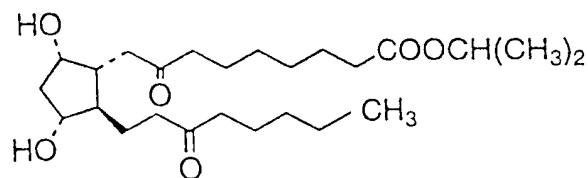
化合物 (20 - a) (化合物 (20) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3 =$ 丁基, $P_3 =$ 异丙基)

NMR(CDC₁₃) δ : 0.94(t, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.24(d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.27~2.95(m, 31H), 4.19(m, 1H), 5.02(Hept, 1H, $J = 6$ Hz)

式 (I) 中 Y 为 $-CO-CH_2-$ 的化合物和 Y 为 $-C \equiv C-$ 的化合物可以按如下制备。

合成例 5

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-6,15-二酮-PGF₁ α 异丙酯 (22 - a) 的制备

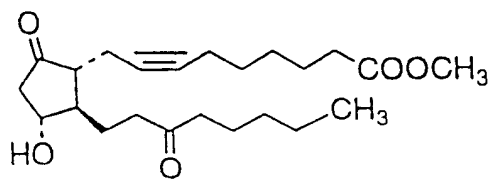


(22-a)

合成例 1 得到的化合物 (3 - a) 溶解在四氢呋喃和二氯甲烷中, 在 0 °C 添加稍微过量的 N-溴琥珀酰亚胺, 搅拌 5 分钟。用常法后处理, 得到的粗生成物用柱色谱法精制, 得到化合物 (21 - a) (化合物 (21) 中, $X_1 = X_2 = H$, $R_2 - R_3 =$ 丁基, $P_1 =$ 四氢吡喃基, $P_2 =$ 亚乙基, $P_3 =$ 异丙基)。将其溶解在甲苯中, 添加 DBU, 在 40 °C 搅拌过夜。冰冷却后, 添加 1N 盐酸调成酸性, 搅拌 10 分钟后用乙酸乙酯萃取。用常法后处理, 得到的粗生成物用柱色谱法精制, 得到化合物 (22 - b) (符号的意义同前)。此化合物同合成例 1 步骤 1 - 3) 一样进行脱保护, 得到标题化合物 (22 - a)。

合成例 6

2-脱羧-2-(羧基乙基)-5,6-脱氢-13,14-二氢-15-酮-PGE₂ 甲酯 (24 - a) 的制备

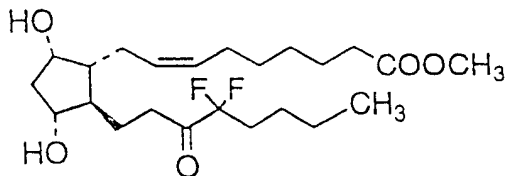


(24-a)

在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，向 8 - 甲氧基 - 3,3 - 亚乙二氧基 - 1 - 碘辛烷（特开昭 64 - 52753 号）的醚溶液中用 30 分钟时间滴加叔丁基锂，搅拌 3 小时。向其中先加冷却到 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的碘化亚铜和三丁膦的醚溶液，搅拌 20 分钟，制成配合物（a）。进而，用 95 分钟时间滴加 4R - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 2 - 环戊烯 - 1 - 酮（23 - a）的四氢吡喃溶液，搅拌 15 分钟后移至 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的冷却浴中。添加 8 - 甲氧羰基 - 1 - 碘辛烯（b）的 HMPA 溶液，搅拌 4.5 小时。进而在室温搅拌 12 小时后倾入饱和氯化铵水溶液中，分离有机层。用常法后处理，得到的粗生成物用色谱法精制，得到化合物（24 - b）（化合物（24）中， $X_1 = X_2 = \text{H}$ ， $R_2 - R_3 = \text{丁基}$ ， $P_3 = \text{甲基}$ ， $P_5 = \text{叔丁基二甲基甲硅烷基}$ ）。此化合物用常法脱保护，得到标题化合物（24 - a）。

合成例 7

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - PGF₂ α 甲酯 [IUPAC 名: (Z) - 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3,5 - 二羟基环戊基] - 7 - 壬烯酸甲酯] (32 - a) 制备



(32-a)

7 - 1) [1S,3 (R,S), 5R,6R,7R] - 6 - [3 (R,S) - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 4,4 - 二氟辛基] - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 - 3 - 醇 (26 - a)

化合物 (12 - a) (化合物 (12) 中， $X_1 = X_2 = \text{F}$ ， $P_1 = \text{四氢}$

吡喃基, $R_2 - R_3 =$ 丁基) (1.26g) 在 DMF (15ml) 中用咪唑 (2.63g) 和氯化叔丁基二甲基甲硅烷 (2.91g) 制成甲硅醚 (25 - a)。

产率: 1.43g (88%)

得到的甲硅醚 (25 - a) (1.43g) 用氯化二异丁基铝以常法还原, 制成标题化合物 (26 - a)。

产率: 1.47g (100%)

7 - 2) (Z) - 9 - { (1R,2R,3R,5S) - 2 - [3 (R,S) - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 4,4 - 二氟辛基] - 5 - 羧基 - 3 - (四氢吡喃氧基) 环戊基} - 7 - 壬烯酸甲酯 (28 - a)

从氯化钠 (60%, 0.934g)、DMSO (25ml) 和溴化 (6 - 羧基己基) 三苯磷 (5.50g) 用常法得到イリド。向其中添加上述化合物 (26 - a) 的醚溶液 (8ml), 在室温搅拌 2 小时。常法处理后得到的羧酸 (27 - a) 用重氮甲烷处理。用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (28 - a)。

产率: 0.43g (48%)

7 - 3) (Z) - 9 - { (1R,2R,3R,5S) - 2 - [3 (R,S) - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 4,4 - 二氟辛基] - 3,5 - 二 (四氢吡喃氧基) 环戊基} - 7 - 壬烯酸甲酯 (29 - a)

上述化合物 (28 - a) (0.438g) 在二氯甲烷 (25ml) 中用过量二氢吡喃和催化量对甲苯磺酸进行二 (四氢吡喃基) 醚化, 制成标题化合物 (29 - a)。用硅胶柱精制。

产率: 0.494g (99%)

7 - 4) (Z) - 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 2 - (氧 - 4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3,5 - 二 (四氢吡喃氧基) 环戊基] - 7 - 壬烯酸甲酯 (31 - a)

上述化合物 (29 - a) (0.494g) 溶解在 THF (10ml) 中, 添加氟化四丁铵 (1.0M, 5.6ml), 在室温放置过夜。常法处理后, 用硅胶柱精制, 得到脱保护的化合物 (30 - a)。

产率: 0.284g (68%)

所得到的上述化合物 (30 - a) (0.284g) 在二氯甲烷 (10ml) 中用草酰氯 (0.165ml)、DMSO (0.3ml) 进行斯瓦恩氧化。用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (31 - a)。

产率: 0.251g (89%)

7 - 5) (Z) - 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3,5 - 二羟基环戊基] - 7 - 壬烯酸甲酯 (32 - a)

上述化合物 (31 - a) (0.251g) 溶解在乙酸 - 水 - THF (4:2:1) 混合溶剂 (30ml) 中, 在 45 - 50 °C 保持 3 小时。用常法处理得到的粗生成物再用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (32 - a)。

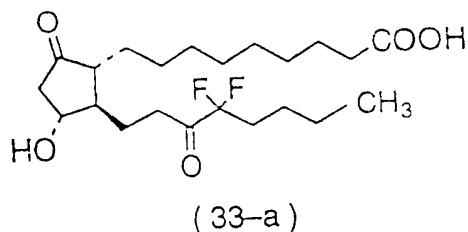
产率: 0.137g (76 %)

化合物 (32 - a) (化合物 (32) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3 =$ 丁基, $P_3 =$ 甲基)

NMR(CDC1₃) δ : 0.92(t, 3H, J = 7.5 Hz)、1.2-2.9(m, 38H)、3.67(s, 3H)、3.70 (q, 1H, J = 7.5 Hz)、4.25 (m, 1H)、5.43 (m, 2H)

合成例 8

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - PGE₁ [IUPAC 名: 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] 壬酸] (33 - a) 的制备



8 - 1) (Z) - 9 - { [(1R,2R,3R,5S) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - (R,S) - 羟基辛基) - 5 - 羟基 - 3 - (四氢吡喃氧基) 环戊基] - 7 - 壬烯酸苄酯 (15 - c)

化合物 (14 - b) (化合物 (14) 中, $X_1 = X_2 = F$, $P_1 =$ 四氢吡喃基, $R_2 - R_3 =$ 丁基) (1.09g) 溶解在乙腈 (20ml) 中, 添加 DBU (2.6ml) 和苄基溴 (2.2ml), 在 45 °C 保持 1 小时, 在 60 °C 保持一夜。常法处理后得到的粗生成物用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (15 - c)。

产率: 0.213g

8 - 2) (Z) - 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3

- 氧代辛基] - 3 - (四氢吡喃氧基) - 5 - 氧代环戊基] - 7 - 壬烯酸苄酯 (16 - c)

上述化合物 (15 - c) (0.213g) 在二氯甲烷 (15ml) 中用草酰氯 (0.23ml)、DMSO (0.41ml) 和三乙胺 (0.81ml) 进行斯瓦恩氧化。用硅胶柱精制; 得到标题化合物 (16 - c)。

产率: 0.181g (86%)

8 - 3) (Z) - 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] - 7 - 壬烯酸苄酯 (6 - c)

上述化合物 (16 - c) (0.181g) 溶解在乙酸 - 水 - THF (4:2:1) 混合溶剂 (25ml) 中, 在 45 °C 保持 3.5 小时。常法处理后得到的粗生成物用硅胶柱精制, 得到标题化合物 (6 - c)。

产率: 0.140g (91%)

化合物 (6 - c) (化合物 (6) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3 =$ 丁基, $P_3 =$ 苄基)

NMR(CDC₁₃) δ : 0.93 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz)、1.2 - 2.8 (m, 2.7H)、4.20 (m, 1H)、5.12 (s, 2H)、5.2 - 5.5 (m, 2H)、7.35 (m, 5H)

8 - 4) 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] 壬酸 (33 - a)

上述化合物 (6 - c) (0.140g) 溶解在乙酸乙酯 (15ml) 中, 用钯 - 炭 (50mg) 和氢气进行接触还原。催化剂滤出后, 滤液浓缩得到的生成物用罗伯特柱 (ODS) 精制, 得到标题化合物 (33 - a)。

产率: 0.077g (65%)

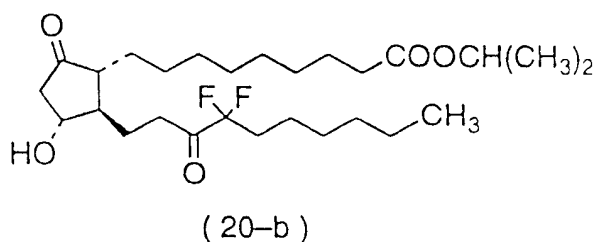
化合物 (33 - a) (化合物 (33) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3 =$ 丁基)

NMR(CDC₁₃) δ : 0.95 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz)、1.2 - 2.8 (m, 3.2H)、4.20 (m, 1H)

合成例 9

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - 20 - 乙基 - PGE₁ 异丙酯 [IUPAC 名: 9 - [(1R,2R,3R)

- 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] 壬酸异丙酯] (20 - b) 的制备



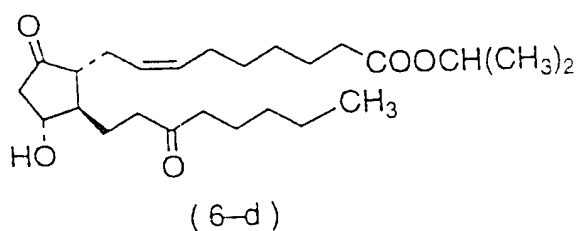
除用 (3,3 - 二氟 - 2 - 氧代壬基) 磷酸二甲酯作为烷基磷酸酯外, 同合成例 4 一样进行, 得到标题 (20 - b) 。

化合物 (20 - b) (化合物 (20) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3 =$ 己基, $P_3 =$ 异丙基)

NMR ($CDCl_3$) δ : 0.90 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz)、1.32 (d, 6H, 6 Hz)、1.25 - 2.70 (m, 34H)、3.15 (s, 1H)、4.20 (m, 1H)、5.00 (Hept, 1H, 7.5 Hz)

合成例 10

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - PGE_2 异丙酯 [IUPAC 名: (Z) - 9 - [(1R,2R,3R) - 2 - (3 - 氧代辛基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] 壬酸异丙酯] (6 - d) 的制备



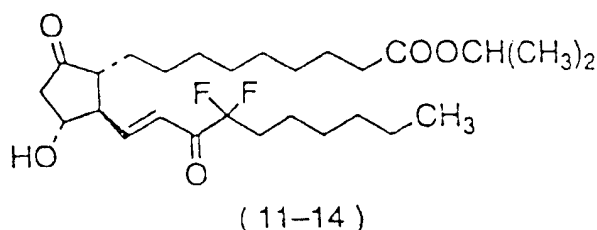
除用 (2 - 氧代庚基) 磷酸二甲酯作为烷基磷酸酯外, 同合成例 2 一样进行, 得到标题化合物 (6 - d) 。

化合物 (6 - d) (化合物 (6) 中, $X_1 = X_2 = H$, $R_2 - R_3 =$ 丁基, $P_3 =$ 异丙基)

NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (t, 3H, J = 6.6 Hz)、1.18 (d, 6H, 6.2 Hz)、1.15-3.0 (m, 29H)、4.04 (m, 1H)、4.99 (Hept, 1H, 6.2 Hz)、5.37 (m, 2H)

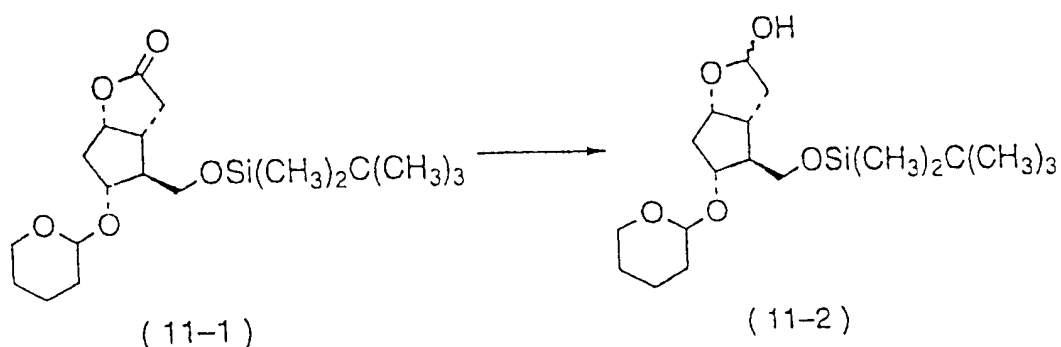
合成例 11

9 - [2 (R) - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸烯 - 1 - 基) - 3 (R) - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] 壬酸异丙酯] (11 - 14) ; [2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - 20 - 乙基 - PGE₁ 异丙酯] (11 - 14) 的合成



11 - 1)

[1S, 3 (R,S), 5R, 6R, 7R] - 6 - (叔丁基二甲基甲硅氧基甲基) - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 醇 (11 - 2)

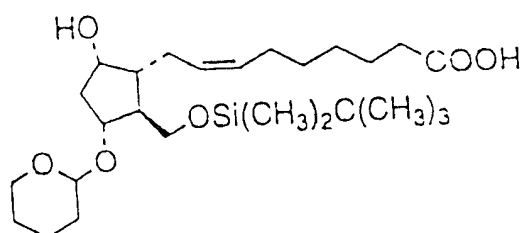


(1S,5R,6R,7R) - (叔丁基二甲基甲硅氧基甲基) - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 酮 (11 - 1) (2.97g) 在甲苯中在 - 78 °C 用 DIBAL - H (1.6M, 1.2ml) 还原。常法处理后, 得到标题化合物邻位羟基内醚 (11 - 2)。

产率: 2.81g (95%)

11-2)

7(Z)-9-[2(R)-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-5(R)-羟基-3(R)-(四氢吡喃氧基)环戊基]壬-7-烯酸(11-3)



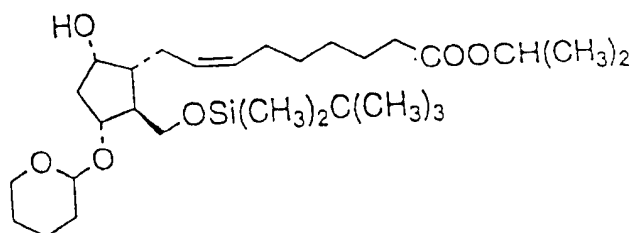
(11-3)

从 THF (28ml) 中溴化 (6-羧基己基) 三苯磷 (10.7g) 和叔丁醇钾 (1M, THF 溶液, 45.2ml) 得到的イリド与邻位羟基内醚 (11-2) (2.81g) 的 THF 溶液 (10ml) 一起在室温搅拌过夜。常法处理后, 得到标题化合物 (11-3)。

产率: 6.90g

11-3)

7(Z)-9-[2(R)-(叔丁基二甲基甲硅氧基甲基)-5(R)-羟基-3(R)-(四氢吡喃氧基)环戊基]壬-7-烯酸异丙酯(11-4)



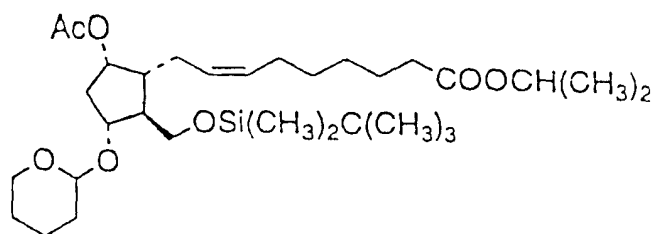
(11-4)

羧酸 (11-3) (6.90g) 在乙腈 (35ml) 中用异丙基碘 (2.25ml) 和 DBU (3.38ml) 制成异丙酯。常法处理后得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 5:1 ~ 3:1), 得到标题化合物异丙酯 (11-4)。

产率: 3.29g (77%, 3反应步骤)

11-4)

7 (Z) - 9 - [5 (R) - (乙酰氧基) - 2 (R) - (叔丁基二甲基甲硅氧基甲基) - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基] 壬 - 7 - 烯酸异丙酯 (11 - 5)



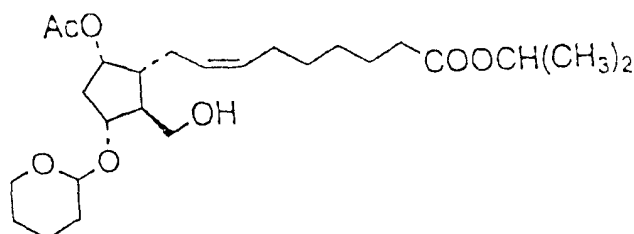
(11-5)

化合物 (11 - 4) (3.29g) 在二氯甲烷中用二甲基氨基吡啶 (1.84g) 和乙酸酐 (1.84g) 进行乙酰化。常法处理后, 得到标题化合物 (11 - 5)。

产率: 3.79g

11 - 5)

7 (Z) - 9 - [5 (R) - (乙酰氧基) - 2 (R) - (羟甲基) - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基] 壬 - 7 - 烯酸异丙酯 (11 - 6)



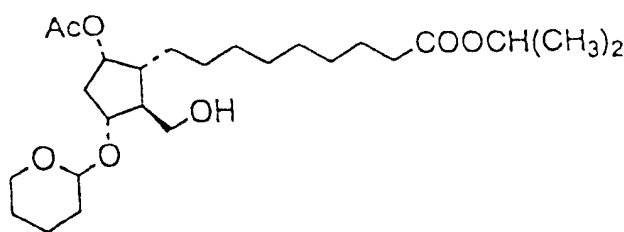
(11-6)

化合物 (11 - 5) (3.79g) 在 THF (50ml) 中添加氟化四丁铵 (1.0M, THF 溶液, 7.5ml), 在室温搅拌过夜。常法处理后, 得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 3/2 ~ 2/3), 得到标题化合物 (11 - 6)。

产率: 2.91g (83 %)

11 - 6)

9 - [5 (R) - (乙酰氧基) - 2 (R) - (羟甲基) - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基] 壬酸异丙酯 (11 - 7)



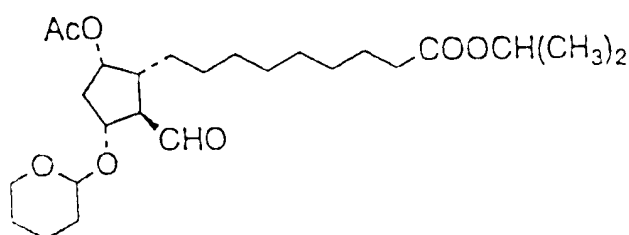
(11-7)

化合物 (11 - 6) (2.84g) 在乙酸乙酯 (20ml) 中用 5 % Pd - C (0.284g) 和氢气在室温接触还原。进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 乙酸乙酯) , 得到标题化合物 (11 - 7) 。

产率: 2.34g (82 %)

11 - 7)

9 - [5 (R) - (乙酰氧基) - 2 (R) - 甲酰 - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基] 壬酸异丙酯 (11 - 8)

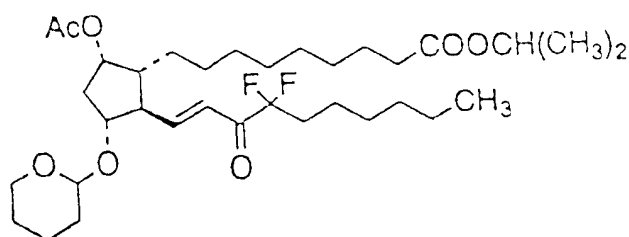


(11-8)

化合物 (11 - 7) (2.34g) 在二氯甲烷中在 - 78 °C 用草酰氯 (2M, CH₂Cl₂ 溶液, 1.2ml)、DMSO (0.34ml) 和三乙胺 (2.5ml) 进行斯瓦恩氧化。进行常法处理, 得到标题化合物 (11 - 8) 。

11 - 8)

9 - [5 (R) - (乙酰氧基) - 2 (R) - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸烯 - 1 - 基) - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基] 壬酸异丙酯 (11 - 9)



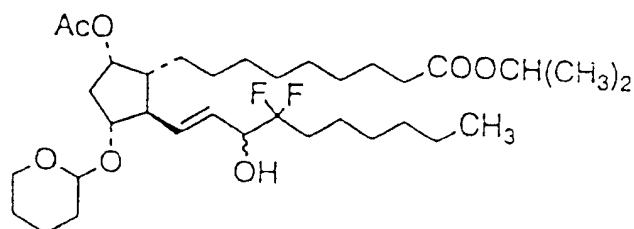
(11-9)

在 0℃ 的 THF (4ml) 中悬浮氢化钠 (60% , 0.096g), 添加 (3,3 - 二氟 - 2 - 氧代壬基) 磷酸二甲酯 (1.03g) 的 THF (4ml) 溶液, 搅拌 20 分钟。向其中滴加上述化合物 (11 - 8) 的 THF (6ml) 溶液, 然后加热回流过夜。常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 9/1 ~ 17/3), 得到标题化合物 (11 - 9)。

产率: 0.51g (69%)

11 - 9)

9 - { 5 (R) - (乙酰氧基) - 2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (RS) - 羟基癸烯 - 1 - 基] - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基 } 壬酸异丙酯 (11 - 10)



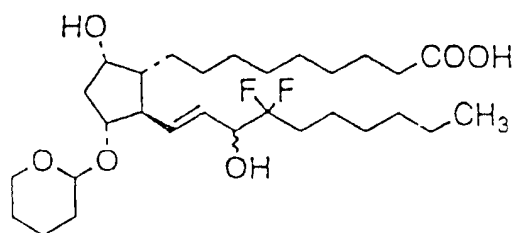
(11-10)

用从乙醚 (8ml) 中的硼氢化钠 (0.19g) 和氯化锌 (0.34g) 制备的硼氢化锌使化合物 (11 - 9) (0.51g) 还原。常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 3/1), 得到标题化合物 (11 - 10)。

产率: 0.47g (93%)

11 - 10)

9 - { 5 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - 羟基癸烯 - 1 - 基] - 5 (R) - 羟基 - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基 } 壬酸 (11 - 11)



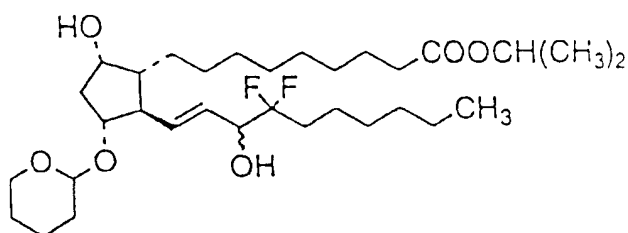
(11-11)

化合物 (11 - 10) (0.47g) 溶解在乙醇 (8ml) 中, 加 1N 苛性

钠溶液 (7.7ml) , 在室温搅拌过夜。常法处理, 得到标题化合物 (11 - 11) 。

11 - 11)

9 - { 2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - 羟基癸烯 - 1 - 基] - 5 (R) - 羟基 - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基 } 壬酸异丙酯 (11 - 12)



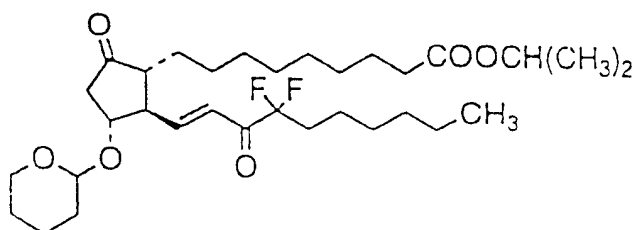
(11-12)

化合物 (11 - 11) 在乙腈 (6ml) 中在 50 °C 用 DBU (0.35ml) 和异丙基碘 (0.23ml) 制成异丙酯。常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 65/35 ~ 55/45) , 得到标题化合物 (11 - 12) 。

产率: 0.34g (76 % , 2 反应步骤)

11 - 12)

9 - [2 (R) - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸烯 - 1 - 基) - 5 - 氧代 - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基] 壬酸异丙酯 (11 - 13)



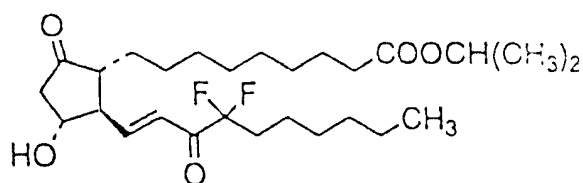
(11-13)

化合物 (11 - 12) (0.34g) 在二氯甲烷 (8ml) 中在 - 78 °C 用草酰氯 (2M , CH₂Cl₂ 溶液, 1.47ml) 、 DMSO (0.42ml) 和三乙胺 (3.3ml) 进行斯瓦恩氧化。进行硅胶柱色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 85/15 ~ 75/25) , 得到标题化合物 (11 - 13) 。

产率: 0.24g (71 %)

11 - 13)

9 - [2 (R) - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸烯 - 1 - 基) - 3 (R) - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] 壬酸异丙酯 (11 - 14)



(11-14)

化合物 (11 - 13) (0.24g) 溶解在乙酸/水/THF (4/2/1) 混合溶剂 (10ml) 中, 在 40 °C 保持 3.5 小时。常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 7/3), 得到标题化合物 (11 - 14)。

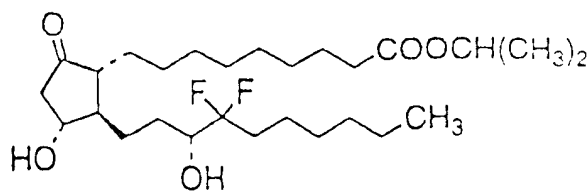
产率: 0.17g (82 %)

N. m. r. (C D C 1 ₃) δ : 0.89 (3 H, t, J = 7.1 H z), 1.21 (6 H, d, J = 6.5 H z), 1.22 - 2.90 (31 H, m), 4.27 (1 H, q, J = 7.6 H z), 5.00 (1 H, s e p t, J = 6.5 H z), 6.73 (1 H, d, J = 15 H z), 7.12 (1 H, d d, J = 15 H z, J = 8.6 H z)

M a s s . m / z 422 (M ⁺), 404 (M ⁺ - H ₂ O)

合成例 12

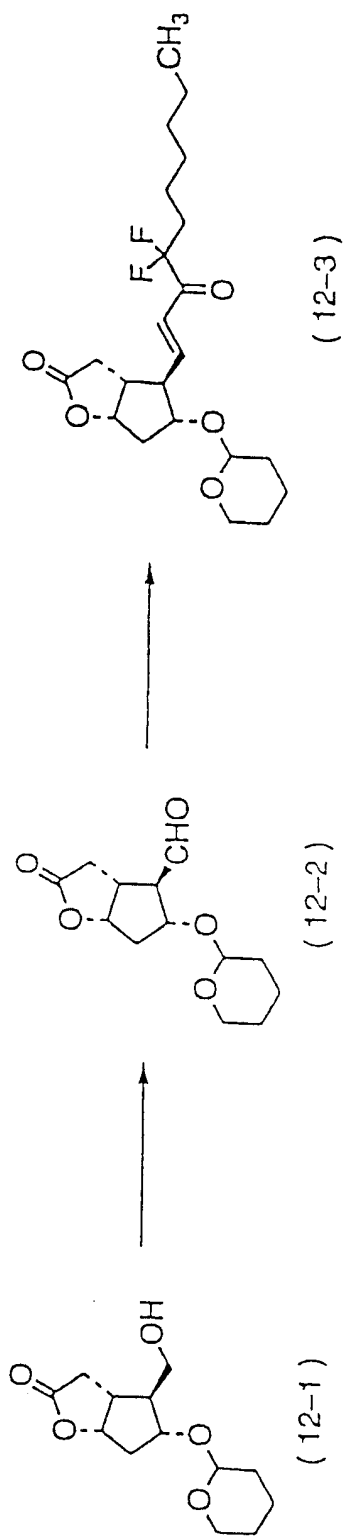
9 - { 2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R) - 羟基癸基] - 3 (R) - 羟基 - 5 - 氧代环戊基 } 壬酸异丙酯 (12 - 12); [2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 16,16 - 二氟 - 20 - 乙基 - PGE₁ 异丙酯] (12 - 12) 的合成



(12-12)

12 - 1)

(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸烯 - 1 - 基) - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 酮 (12 - 3)

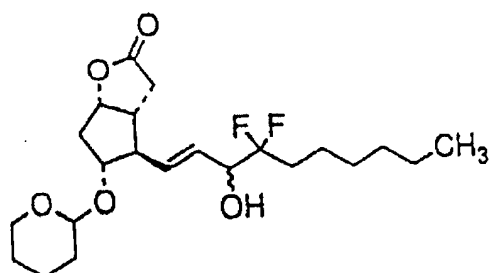


胆内酯 (12-1) (7.10g) 在二氯甲烷 (200ml) 中, 在 -78°C , 用草酰氯 (2.0M, CH_2Cl_2 溶液, 30ml)、DMSO (8.45ml) 和三乙胺 (16.9ml), 进行斯瓦恩氧化。用常法处理, 得到 (1S,5R,6R,7R) - 6 - 甲酰 - 7 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸烯 - 1 - 基) - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 酮 (12-2) (胆醛 (12-2))。把氢氧化钠 (60%, 1.11g) 悬浮在 THF (10ml) 中, 向其中添加 (3,3 - 二氟 - 2 - 氧代壬基) 磷酸二甲酯 (7.93g) 的 THF (10ml) 溶液, 搅拌 15 分钟, 添加氯化锌 (3.77g) 后添加胆醛 (12-2) 的 THF (15ml) 溶液, 搅拌。常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 65/35), 得到标题化合物 (12-3)。

产率: 5.75g (50%)

12-2)

(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - {4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - 羟基癸烯 - 1 - 基} - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 酮 (12-4)



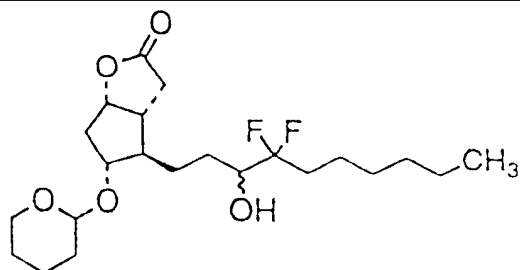
(12-4)

向乙醚 (20ml) 中的从硼氢化钠 (3.03g) 和氯化锌 (5.45g) 制备的硼氢化锌中添加化合物 (12-3) (4.15g) 的 THF 溶液 (30ml), 进行还原。常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 50/50), 得到标题化合物 (12-4)。

产率: 3.88g (93%)

12-3)

(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [4,4 - 二氟 - 3 - (R,S) - 羟基癸基] - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 酮 (12-5)



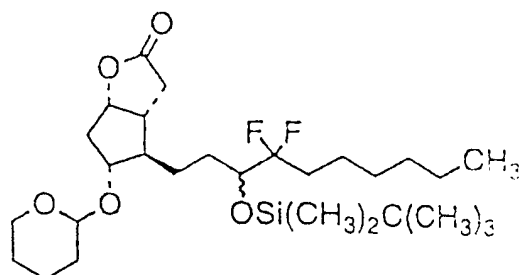
(12-5)

化合物 (12 - 4) (2.50g) 在乙酸乙酯 (30ml) 中用 5 % Pd - C (0.25g) 在氢气氛围下接触还原。得到的粗生成物 (12 - 5) 进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 1/1) , 得到标题化合物 (12 - 5) 。

产率: 2.16g (86 %)

12 - 4)

(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [3 (R,S) - (叔丁基二甲基甲硅氧基) - 4,4 - 二氟癸基] - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 酮 (12 - 6)



(12-6)

化合物 (12 - 5) (0.76g) 在 DMF (4ml) 中用咪唑 (0.31g) 和氯化叔丁基二甲基甲硅烷 (0.33g) 在 50 °C 搅拌 15 小时。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 7/3) , 得到标题化合物 (12 - 6) 。

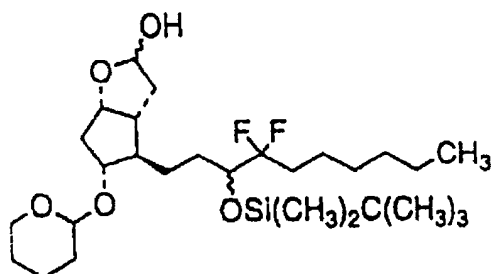
产率: 0.81g (83 %)

又, 化合物 (12 - 5) (1.05g) 在 DMF (7ml) 中用咪唑 (0.43g) 和氯化叔丁基二甲基甲硅烷 (0.45g) , 同上述一样进行反应, 得到化合物 (12 - 6) 。

产率: 1.07g (80 %)

12 - 5)

(1S, 3 (R,S), 5R, 6R, 7R) - 6 - [3 (R,S) - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 4,4 - 二氟癸基] - 7 - (四氢吡喃氧基) - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 醇 (12 - 7)



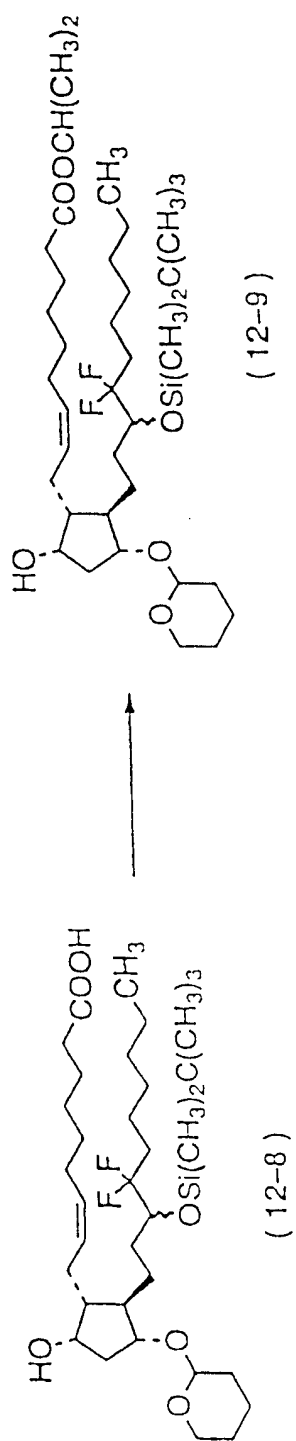
(12-7)

化合物 (12 - 6) (1.46g) 在甲苯 (7ml) 中, 在 -78°C , 用氢化二异丁基铝 (DIBAL - H) (1.0M, 甲苯溶液, 8.2ml) 还原。用常法处理, 得到邻位羟基内醚 (12 - 7)。

产率: 1.47g (100 %)

12 - 6)

9 (Z) - { 2 (R) - [3 (R,S) - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 4,4 - 二氟癸基] - 5 (R) - 羟基 - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基 } 壬 - 7 - 烯酸异丙酯 (12 - 9)



溴化(6-羧基己基)三苯磷(3.87g)悬浮在THF(7ml)中,添加叔丁醇钾(1.0M, THF溶液, 16.4ml),在室温搅拌30分钟。冷却到-15℃,添加邻位羟基内醚(12-7)(1.47g)的THF溶液(7ml),缓缓回升至室温,静置过夜。用常法处理,得到9-(Z)-{2(R)-[3(R,S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-4,4-二氟癸基]-5(R)-羟基-3(R)-(四氢吡喃氧基)环戊基}壬-7-烯酸(12-8)。

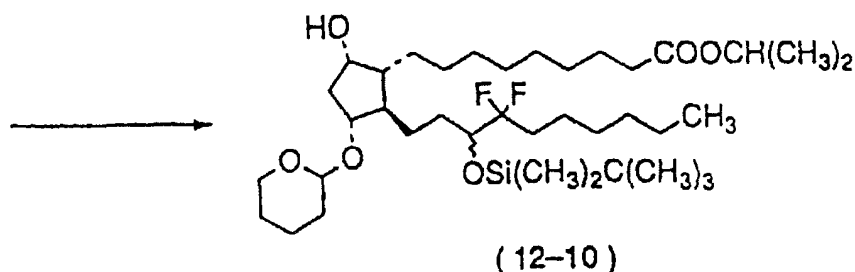
产率: 3.15g

得到的粗羧酸(12-8)溶解在乙腈(10ml)中,加异丙基碘(1.09ml)和DBU(1.63ml),在40℃静置过夜。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制(正己烷/乙酸乙酯=8/2),得到标题化合物(12-9)。

产率: 1.39g (74%, 3反应步骤)

12-7)

9-{2(R)-[3(R,S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-4,4-二氟癸基]-5(R)-羟基-3(R)-(四氢吡喃氧基)环戊基}壬酸异丙酯(12-10)

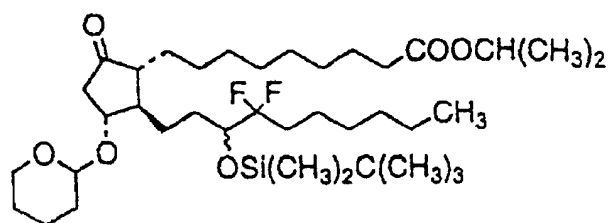


化合物(12-9)(1.39g)在乙酸乙酯(15ml)中,用5% Pd-C(0.14g)在氢气氛围下进行接触还原。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法(正己烷/乙酸乙酯=8/2)精制,得到标题化合物(12-10)。

产率: 1.09g (78%)

12-8)

9-{2(R)-[3(R,S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-4,4-二氟癸基]-5-氧代-3(R)-(四氢吡喃氧基)环戊基}壬酸异丙酯(12-11)



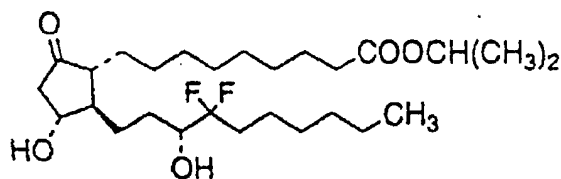
(12-11)

化合物 (12 - 10) (1.09g) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液, 用草酰氯 (2.0M, CH_2Cl_2 溶液, 1.58ml)、DMSO (0.45ml) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液和三乙胺 (0.88ml), 进行斯瓦恩氧化。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 8/2), 得到标题化合物 (12 - 11)。

产率: 0.93g (86%)

12 - 9)

9 - {2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R) - 羟基癸基] - 3 (R) - 羟基 - 5 - 氧代环戊基} 壬酸异丙酯 (12 - 12)



(12-12)

化合物 (12 - 11) (0.93g) 在乙腈 (30ml) 中, 用 46% 氢氟酸 (1.55ml) 进行水解。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 7/3 ~ 1/1), 得到的化合物进一步用 HPLC 分离, 得到 9 - {2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R) - 羟基癸基] - 3 (R) - 羟基 - 5 - 氧代环戊烷} 壬酸异丙酯 (12 - 12)。

产率: 0.16g (24%)

N. m. r (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.22 (6H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 1.24 - 2.80 (36H, m), 3.73 (1H, m), 4.16 (1H, q, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 5.00 (1H, sept, $J = 6.5 \text{ Hz}$), z).

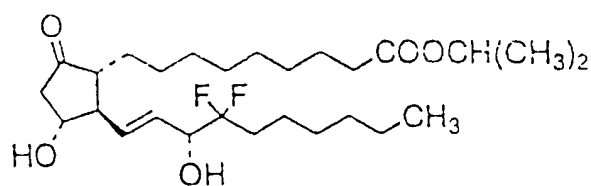
Mass. m/z : 490 (M^+), 472 ($M^+ - H_2O$)

Rf值 0.50 (硅胶 60, 正己烷/乙酸乙酯 = 3/7)

此外, 还得到了 0.15g 17 β - 异构体。

合成例 13

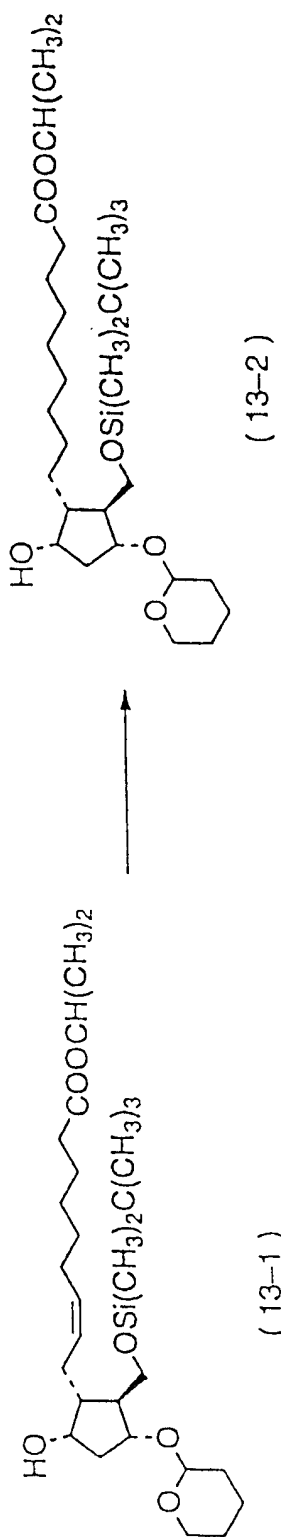
9 - {2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R) - 羟基癸烯 - 1 - 基] - 3 (R) - 羟基 - 5 - 氧代环戊基} 壬酸异丙酯 (13 - 12); [2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 16,16 - 二氟 - 20 - 乙基 - PGE₁ 异丙酯] (13 - 12) 的合成



(13-12)

13 - 1)

9 - [2 (R) - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基) 5 (R) 羟基 - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基] 壬酸异丙酯 (13 - 2)

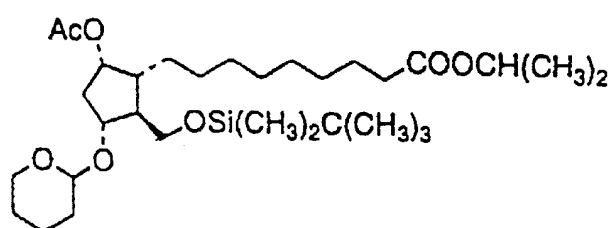


与实施例 1 的实验 (1-1) 至 (1-3) 一样进行得到的化合物 (13-1) (5.89g) 在乙酸乙酯 (80ml) 中, 用 5% Pd-C (0.6g) 和氢气进行接触还原。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 8/2), 得到标题化合物 (13-2)。

产率: 3.93g (66%)

13-2)

9-[5(R)-(乙酰氧基)-2(R)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-3(R)-(四氢吡喃氧基)环戊基]壬酸异丙酯 (13-3)



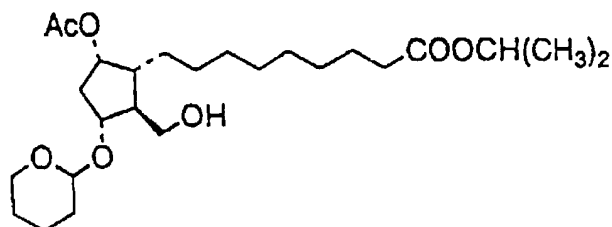
(13-3)

化合物 (13-2) (3.93g) 在二氯甲烷 (40ml) 中在室温用吡啶 (1.80ml) 和乙酰氯 (1.59ml) 进行乙酰化。用常法处理, 得到标题化合物 (13-3)。

产率: 4.05g (95%)

13-3)

9-[5(R)-(乙酰氧基)-2(R)-(羟甲基)-3(R)-(四氢吡喃氧基)环戊基]壬酸异丙酯 (13-4)



(13-4)

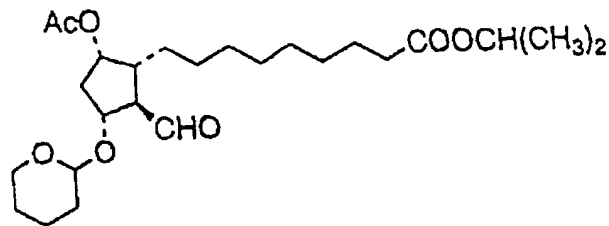
在室温, 向化合物 (13-3) (4.05g) 的 THF 溶液 (8ml) 中添加氟化四丁铵 (1M, THF 溶液, 8.5ml), 静置过夜。用常法处理得

到的粗生成物进行硅胶色谱法精制（正己烷/乙酸乙酯 = 6/4），得到标题化合物（13 - 4）。

产率：3.18g（98%）

13 - 4）

9 - [5（R）-（乙酰氧基）-2（R）-甲酰基-3（R）-（四氢吡喃氧基）环戊基]壬酸异丙酯（13 - 5）



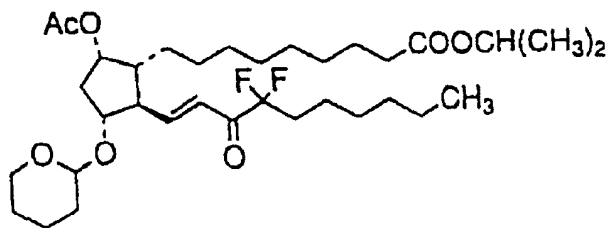
(13-5)

化合物（13 - 4）（3.18g）的二氯甲烷溶液（10ml），用草酰氯（2M，CH₂Cl₂溶液，8.78ml）、DMSO（2.49ml）的二氯甲烷溶液（20ml）和三乙胺（5.87ml）进行斯瓦恩氧化。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制（正己烷/乙酸乙酯 = 7/3），得到标题化合物（13 - 5）。

产率：3.10g（98%）

13 - 5）

9 - [5（R）-（乙酰氧基）-2（R）-（4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸烯 - 1 - 基）-3（R）-（四氢吡喃氧基）环戊基]壬酸异丙酯（13 - 6）



(13-6)

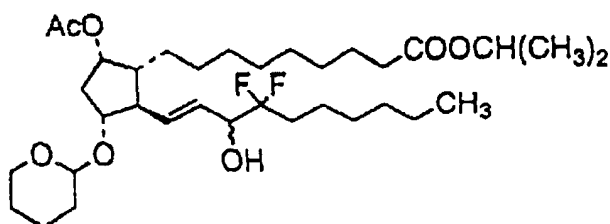
向从在 THF（20ml）中悬浮的氯化钠（60%，0.83g）和（3,3 - 二氟 - 2 - 氧代壬基）磷酸二甲酯（6.95g）生成的（3,3 - 二氟 - 2 - 氧代壬基）磷酸二甲酯阴离子中添加醛体（13 - 5）（3.10g）的 THF 溶液（20ml），加热回流 70 小时。用常法处理得到的粗生成物进行硅

胶色谱法精制(正己烷/乙酸乙酯 = 85/15), 得到标题化合物 (13 - 6)。

产率: 2.96g (71%)

13 - 6)

9 - {5 (R) - (乙酰氧基) - 2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - 羟基癸烯 - 1 - 基] - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基} 壬酸异丙酯 (13 - 7)



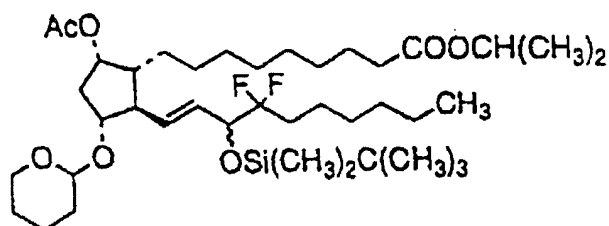
(13-7)

向在乙醚 (40ml) 中从硼氢化钠 (1.09g) 和氯化锌 (1.97g) 制备的硼氢化锌中添加 α , β - 不饱和酮 (13 - 6) (2.96g) 的 THF 溶液 (10ml), 在 0 °C 搅拌 1 小时。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 8/2), 得到标题化合物 (13 - 7)。

产率: 2.62g (89%)

13 - 7)

9 - {5 (R) - (乙酰氧基) - 2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 癸烯 - 1 - 基] - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基} 壬酸异丙酯 (13 - 8)



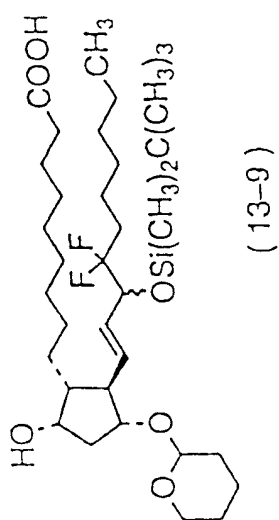
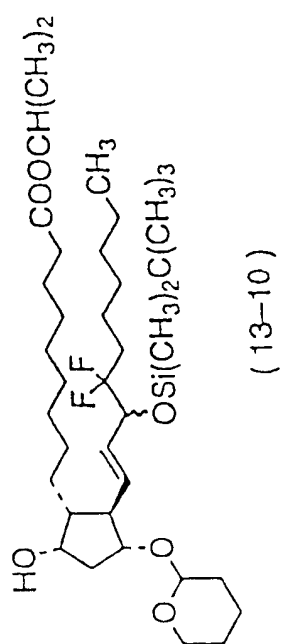
(13-8)

化合物 (13 - 7) (2.62g) 溶解在 DMF (16ml) 中, 向其中添加咪唑 (2.89g) 和氯化叔丁基二甲基甲硅烷 (3.20g), 搅拌 3 昼夜。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 85/15), 得到标题化合物 (13 - 8)。

产率: 3.11g (100%)

13 - 8)

9 - { 5 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 癸烯 - 1 - 基] - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基 } 壬酸异丙酯 (13 - 10)



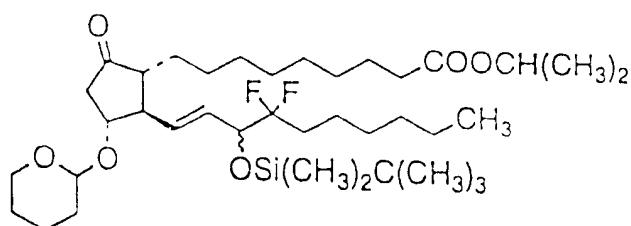
化合物 (13 - 8) (3.11g) 溶解在乙醇 (43ml) 中, 添加 1N 苛性钠溶液 (42.5g), 在室温搅拌 34 小时。用常法处理, 得到 9 - { 2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 癸烯 - 1 - 基] - 5 (R) - 羟基 - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) 环戊基 } 壬酸 (13 - 9)。

羧酸 (13 - 9) 溶解在乙腈 (16ml) 中, 添加异丙基碘 (1.69ml) 和 DBU (2.54ml), 在 50 ~ 55 °C 搅拌 2 小时。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 8/2), 得到标题化合物 (13 - 10)。

产率: 2.60g (89 % , 2 反应步骤)

13 - 9)

9 - { 2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R,S) - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 癸烯 - 1 - 基] - 3 (R) - (四氢吡喃氧基) - 5 - 氧代环戊基 } 壬酸异丙酯 (13 - 11)



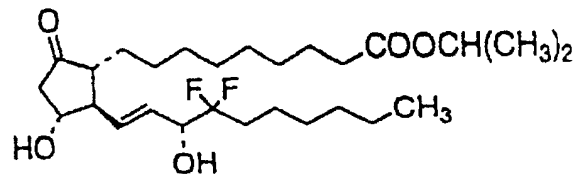
(13-11)

草酰氯 (2M, CH₂Cl₂ 溶液, 2.28ml) 用二氯甲烷 (15ml) 稀释, 冷却至 - 78 °C 后, 添加 DMSO (0.65ml), 搅拌 30 分钟。向其中添加化合物 (13 - 10) (1.57g) 的二氯甲烷溶液 (10ml), 再添加三乙胺 (1.58ml), 进行斯瓦恩氧化。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 85/15), 得到标题化合物 (13 - 11)。

产率: 1.53g (98 %)

13 - 10

9 - { 2 (R) - [4,4 - 二氟 - 3 (R) - 羟基癸烯 - 1 - 基] - 3 (R) - 羟基 - 5 - 氧代环戊基 } 壬酸异丙酯 (13 - 12)



(13-12)

化合物 (13-11) (0.28g) 溶解在乙腈 (5.5ml), 添加 47% 氢氟酸, 在 0℃ 搅拌 3 小时, 在室温搅拌 5 小时。用常法处理得到的粗生成物进行硅胶色谱法精制 (正己烷/乙酸乙酯 = 7/3 ~ 1/1), 得到标题化合物 (13-12)。

产率: 0.061g (31%)

N. m. r. δ (CDCl₃) 0.88 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.25 - 2.85 (30H, m) 3.48 (2H, br), 4.07 (1H, q, J = 7.5 Hz), 4.26 (1H, m), 4.99 (1H, sept, J = 6.6 Hz) 5.78 (2H, m).

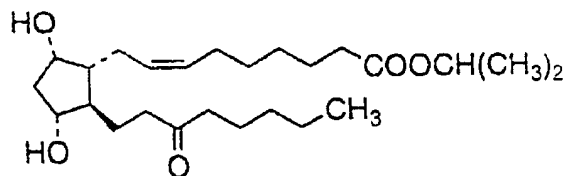
Mass. m/z 470 (M⁺ - H₂O), 451 (M⁺ - H₂O - F)

Rf 值 0.35 (硅胶 60, 正己烷/乙酸乙酯 = 3/7)

此外, 还得到 0.071g (36%) 17 β -异构体。

合成例 14

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-15-酮-PGF_{2 α} 异丙酯 [IUPAC 名: (Z)-9-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-(3-氧代辛基)环戊基]-7-壬烯酸异丙酯] (4-b) 的制备



(4-b)

除用化合物 (3-b) (P₁ = 四氢吡喃基, P₂ = -CH₂-CH₂-, X₁ = X₂ = H, R₂ - R₃ = 丁基, P₃ = 异丙基) 外, 同合成例 1 一样进行, 得到标题化合物 (4-b)。

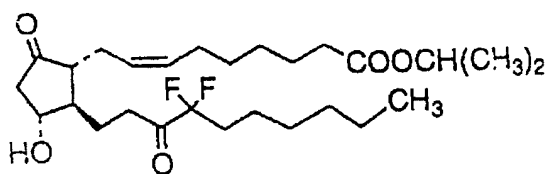
化合物 (4-b) (化合物 (4) 中, X₁ = X₂ = H, R₂ - R₃ =

丁基, P₃ - 异丙基)

NMR(CDCl₃) δ: 0.88(3H, t, J = 7.5 Hz)、1.23(6H, d, J = 6.0 Hz)、1.23~2.50(28H, m)、2.26(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.42(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.58(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.85(1H, br, d)、3.88(1H, br)、4.17(1H, br)、5.00(1H, Sept, J = 6.0 Hz)、5.41(2H, m)

合成例 15

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - 20 - 乙基 - PGE₂ 异丙酯 [IUPAC 名: (Z) - 9 - [(1R,2R,3R) - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸基) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代环戊基] - 7 - 壬烯酸异丙酯] (17 - b) 的制备



(17-b)

除用 (3,3 - 二氟 - 2 - 氧代壬基) 磷酸二甲酯外, 同合成例 3 一样进行, 得到标题化合物 (17 - b)。

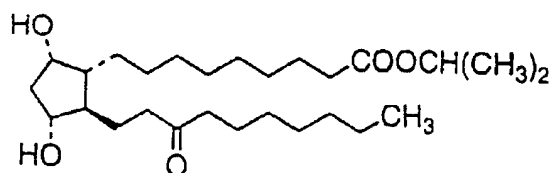
化合物 (17 - b) (化合物 (17) 中, X₁ = X₂ = F, R₂ - R₃ = 己基, 异丙酯)

NMR(CDCl₃) δ: 0.91(3H, t, J = 7.5 Hz)、1.24(6H, d, J = 6.0 Hz)、1.24~2.50(26H, m)、2.26(1H, dd, J = 17.5 Hz, J = 10.0 Hz)、2.28(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.62(1H, dd, J = 17.5 Hz, J = 6.5 Hz)、2.78(1H, br, s)、4.22(1H, m)、5.02(1H, Sept, J = 6.0 Hz)、5.39(2H, m)。

合成例 16

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 20 -

乙基 - PGF_{1α} 异丙酯 [IUPAC 名: 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 3,5 - 二羟基 - 2 - (3 - 氧代癸基) 环戊基] 壬酸异丙酯] (16 - 1) 的制备



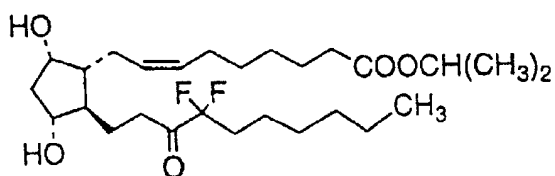
(16-1)

合成例 1 的化合物 (4 - a) 在乙酸乙酯中用 5 % Pd - C 和氢气进行加氢, 进行硅胶柱精制, 得到标题化合物 (16 - 1)。

NMR(CDCl₃) δ: 0.89(3H, t, J = 7.5 Hz)、1.23(6H, d, J = 6.0 Hz)、1.27~2.03(29H, m)、1.18(2H, br, s)、2.26(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.41(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.56(2H, br, t, J = 6.5 Hz)、2.66(2H, br, s)、3.91(1H, br, s)、4.20(1H, br, s)、5.00(1H, Sept. J = 6.0 Hz)

合成例 17

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - 20 - 乙基 - PGF_{2α} 异丙酯 [IUPAC 名: (Z) - 9 - [(1R,2R,3R,5S) - 3,5 - 二羟基 - 2 - (4,4 - 二氟 - 3 - 氧代癸基) 环戊基] - 7 - 壬烯酸异丙酯] (32 - b) 的制备



(32-b)

除在与化合物 (12 - b) (化合物 (12) 中, X₁ = X₂ = F, P₁ = 四氢吡喃基, R₂ - R₃ = 己基) 的酯化中使用异丙基碘外, 同合成例 7 一样进行, 得到标题化合物 (32 - b)。

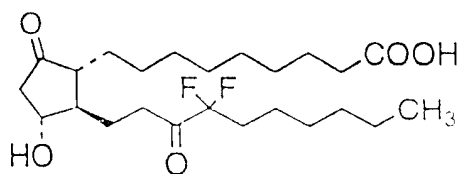
化合物 (32 - b) (化合物 (32) 中, X₁ = X₂ = F, R₂ - R₃

= 己基, P_3 = 异丙基)

NMR($CDCl_3$) δ : 0.89(3H, t, $J = 5$ Hz)、1.24(6H, d, $J = 6.0$ Hz)、1.24~2.37(28H, m)、2.26(2H, t, $J = 7.0$ Hz)、2.47(1H, dt, $J = 12.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz)、2.71(0.7H, m)、2.83(0.3H, m)、3.70(0.7H, m)、3.90(0.3H, br, s)、4.26(1H, br, s)、5.00(1H, Sept, $J = 6.0$ Hz)、5.43(2H, m)

合成例 18

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-20-乙基-PGE₁ [IUPAC 名: 9-[(1R,2R,3R)-3-羟基-5-氧代-2-(4,4-二氟-3-氧代癸基)环戊基]壬酸] (33-b) 的制备



(33-b)

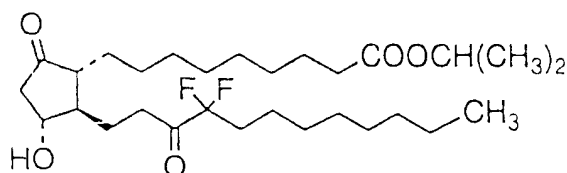
除用化合物(14-b)(化合物(14)中, $X_1 = X_2 = F$, P_1 = 四氢吡喃基, $R_2 - R_3$ = 己基)外, 同合成例8一样进行, 得到标题化合物(33-b)。

化合物(33-b)(化合物(33)中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3$ = 己基)

NMR($CDCl_3$) δ : 0.90(3H, t, $J = 7.5$ Hz)、1.06~1.14(38H, m)、2.25(1H, dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 11.5$ Hz)、2.35(2H, t, $J = 7.5$ Hz)、2.59(1H, dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz)、4.19(1H, m)

合成例 19

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-20-丁基-PGE₁异丙酯〔IUPAC名: 9-〔(1S,2S,3S)-3-羟基-5-氧代-2-(4,4-二氟-3-氧代十二烷基)环戊基〕壬酸异丙酯〕(20-c)的制备



(20-c)

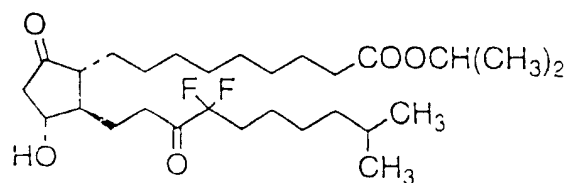
除用化合物(15-d)(化合物(15)中, X₁ = X₂ = F, P₁ = 四氢吡喃基, R₂ - R₃ = 辛基, P₃ = 异丙基)外, 同合成例4一样进行, 得到标题化合物(20-c)。

化合物(20-c)(化合物(20)中, X₁ = X₂ = F, R₂ - R₃ = 辛基, P₃ = 异丙基)

NMR(CDCl₃) δ: 0.89(3H, t, J = 7.5 Hz)、1.23(6H, d, J = 6.0 Hz)、1.23~2.15(34H, m)、2.24(1H, dd, J = 17.5 Hz, J = 10.0 Hz)、2.26(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.58(1H, dd, J = 17.5 Hz, J = 6.5 Hz)、2.88(1H, br. s)、4.18(1H, m)、5.00(1H, Sept. J = 6.0 Hz)

合成例 20

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-20-异丙基-PGE₁异丙酯〔IUPAC名: 9-〔(1R,2R,3R)-3-羟基-5-氧代-2-(4,4-二氟-9-甲基-3-氧代癸基)环戊基〕壬酸异丙酯〕(20-d)的制备



(20-d)

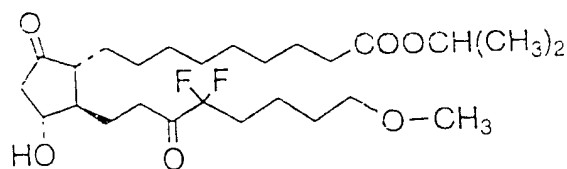
除用化合物 (15 - d) (化合物 (15) 中, $X_1 = X_2 = F$, $P_1 =$ 四氢吡喃基, $R_2 - R_3 = 1$ - 甲基己基, $P_3 =$ 异丙基) 外, 同合成例 4 一样进行, 得到标题化合物 (20 - d)。

化合物 (20 - d) (化合物 (20) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3 = 1$ - 甲基己基, $P_3 =$ 异丙基)

NMR(CDC1₃) δ : 0.87(6H, d, $J = 7.0$ Hz)、1.22(6H, d, $J = 6.0$ Hz)、1.22~2.12(29H, m)、2.23(1H, dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz)、2.24(2H, t, $J = 7.5$ Hz)、2.56(1H, dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz)、2.97(1H, br. s)、4.17(1H, m)、4.99(1H, Sept, $J = 6.0$ Hz)。

合成例 21

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - 20 - 甲氧基 - PGE₁ 异丙酯 [IUPAC 名: 9 - [(1R,2R,3R) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代 - 2 - (4,4 - 二氟 - 8 - 甲氧基 - 3 - 氧代辛基) 环戊基] 壬酸异丙酯] (20 - e) 的制备



(20-e)

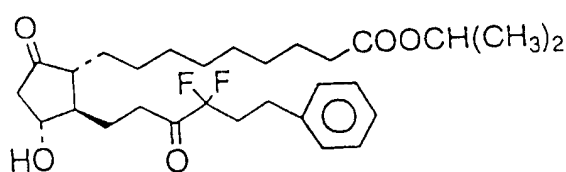
除用化合物 (15 - e) (化合物 (15) 中, $X_1 = X_2 = F$, $P_1 =$ 四氢吡喃基, $R_2 - R_3 =$ 甲氧基丁基, $P_3 =$ 异丙基) 外, 同合成例 4 一样进行, 得到标题化合物 (20 - e)。

化合物 (20 - e) (化合物 (20) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3$ = 甲氧基丁基, P_3 = 异丙基)

NMR(CDC1₃) δ : 1.23(6H, d, $J = 6.0$ Hz)、1.23~2.15(27H, m)、2.23(1H, dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 11.5$ Hz)、2.24(2H, t, $J = 7.5$ Hz)、2.57(1H, dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz)、2.98(1H, br, s)、3.34(3H, s)、3.40(2H, m)、4.18(1H, m)、5.00(1H, Sept, $J = 6.0$ Hz)。

合成例 22

2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - 19,20 - 二去甲 - 18 - 苯基 - PGE₁ 异丙酯 [IUPAC 名: 9 - [(1R,2R,3R) - 3 - 羟基 - 5 - 氧代 - 2 - (4,4 - 二氟 - 6 - 苯基 - 3 - 氧代己基) 环戊基] 壬酸异丙酯] (20 - f) 的制备



(20-f)

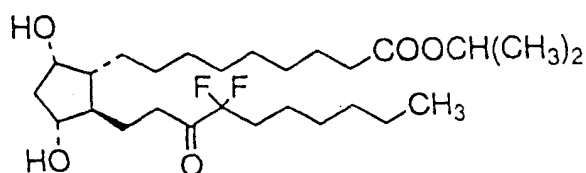
除用化合物 (15 - f) (化合物 (15) 中, $X_1 = X_2 = F$, P_1 = 四氢吡喃基, $R_2 - R_3$ = 苯基乙基, P_3 = 异丙基) 外, 同合成例 4 一样进行, 得到标题化合物 (20 - f)。

化合物 (20 - f) (化合物 (20) 中, $X_1 = X_2 = F$, $R_2 - R_3$ = 苯基乙基, P_3 = 异丙基)

NMR(CDC1₃) δ : 1.22(6H, d, $J = 6.0$ Hz)、1.22~2.55(22H, m)、2.22(1H, dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 12.5$ Hz)、2.24(2H, t, $J = 7.5$ Hz)、2.55(1H, dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz)、2.88(2H, t, $J = 7.5$ Hz)、3.17(1H, br, s)、4.17(1H, m)、4.99(1H, Sept, $J = 6.0$ Hz)、7.25(5H, m)

合成例 23

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-20-乙基-PGF_{1α}异丙酯〔IUPAC名: 9-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-(4,4-二氟-3-氧代癸基)环戊基]壬酸异丙酯〕(23-1)的制备



(23-1)

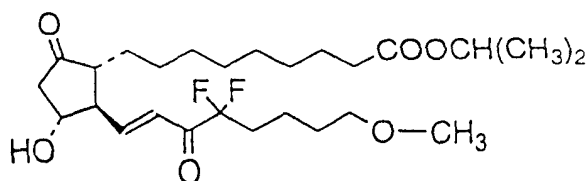
合成例 17 的化合物 (32-b) 在乙酸乙酯中用 5% Pd-C 和氢气进行加氢, 进行硅胶柱精制, 得到标题化合物 (23-1)。

NMR(CDCl₃) δ: 0.90(3H, t, J = 7.5 Hz)、

1.23(6H, d, J = 6.5 Hz)、1.26~2.15(32H, m)、2.26(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.49(1H, dt, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz)、2.66(8H, br, s)、2.82(0.2H, br, t, J = 6.0 Hz)、3.70(0.8H, q, J = 6.8 Hz)、3.92(0.2H, m)、4.24(1H, m)、5.00(1H, Sept, J = 6.5 Hz)

合成例 24

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-15-酮-16,16-二氟-20-甲氧基-PGE₁异丙酯〔IUPAC名: 9-[(1R,2R,3R)-3-羟基-5-氧代-2-((E)-4,4-二氟-8-甲氧基-3-氧代辛-1-烯基)环戊基]壬酸异丙酯〕(24-1)的制备



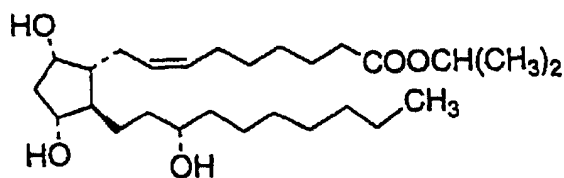
(24-1)

除用合成例 11 的化合物 (11-8) 和 (3,3-二氯-7-甲氧基庚基) 膦酸二甲酯进行反应外, 同合成例 11 一样进行, 得到标题化合物。

NMR(CDC_l₃) δ : 1.23(6H, d, J=6.0 Hz)、1.23~1.44(9H, m)、1.44~1.80(9H, m)、1.90~2.30(3H, m)、2.25(2H, t, J=6.5 Hz)、2.32(1H, dd, J=17.5 Hz, J=7.5 Hz)、2.60~2.72(2H, m)、2.82(1H, dd, J=17.5 Hz, J=7.5 Hz)、3.33(3H, s)、3.39(2H, t, J=5.0 Hz)、4.25(1H, q, J=7.5 Hz)、5.00(1H, Sept, J=6.0 Hz)、6.73(1H, dd, J=15.0 Hz)、7.12(1H, dd, J=15.0 Hz, J=7.5 Hz)

合成例 25

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-20-乙基-PGF_{2 α} 异丙酯 [IUPAC 名: (Z)-9-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-(3(S)-羟基癸基)环戊基]-7-壬烯酸异丙酯] (25-1) 的制备



(25-1)

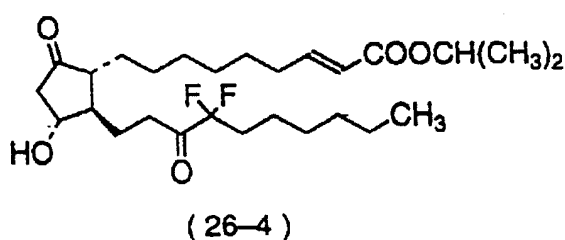
化合物 (28-b) (化合物 (28) 中, X₁ = X₂ = H, P₁ = P₆ = 四氢吡喃基, R₂ - R₃ = 己基, P₃ = 异丙基) 保持在乙酸-水-THF 混合溶剂中进行脱保护, 进行硅胶柱精制, 得到标题化合物。

NMR(CDC_l₃) δ : 0.90(3H, t, J=7.5 Hz)、1.23(6H, d, J=6.0 Hz)、1.23~1.80(26H, m)、1.89(2H, t, J=2.5 Hz)、2.10(2H, m)、2.20(1H, d, J=5.0 Hz)、2.27(2H, t, J=5.0 Hz)、2.30(1H, m)、2.62(1H, d, J=7.5 Hz)、

3.64(1H,m)、3.98(1H,m)、4.20(1H,m)、5.01(1H,S
ept, J = 6.0 Hz)、5.44(2H,m)

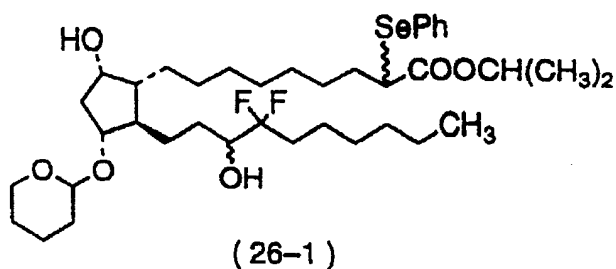
合成例 26

2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-20-乙基- Δ^2 -PGE₁异丙酯〔IUPAC名:(E)-9-[(1R,2R,3R)-3-羟基-5-氧代-2-(4,4-二氟-3-氧代癸基)环戊基]-2-壬烯酸异丙酯〕(26-4)的制备



26-1)

9-[(1R,2R,3R,5S)-3-四氢吡喃氧基-5-羟基-2-(4,4-二氟-3(R,S)-羟基癸基)环戊基]-2-(R,S)-苯硒基壬烯酸异丙酯〕(26-1)

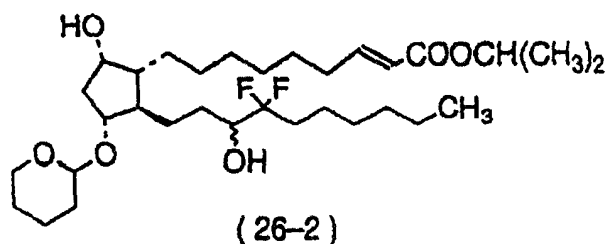


化合物(18-b)(化合物(18)中, X₁ = X₂ = F, P₁ = 四氢吡喃基, R₂ - R₃ = 己基, P₃ = 异丙基)(0.632g)在THF中用二异丙基氨基化锂(LDA)和二苯硒反应,制成化合物(26-1)。

产率: 0.518g (65%)

26-2)

(E)-9-[(1R,2R,3R,5S)-3-四氢吡喃氧基-5-羟基-2-(4,4-二氟-3(R,S)-羟基癸基)环戊基]-2-壬烯酸异丙酯(26-2)

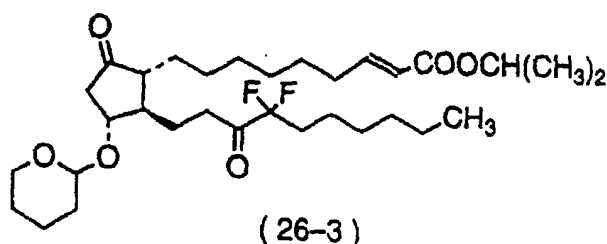


化合物 (26-1) 在乙酸乙酯-甲醇混合溶剂中用 31% 过氧化氢反应, 进行硅胶柱精制, 得到化合物 (26-2)。

产率: 0.393g (76%)

26-3)

(E)-9-[(1R,2R,3R)-3-四氢吡喃氧基-5-氧代-2-(4,4-二氟-3-氧代癸基)环戊基]-2-壬烯酸异丙酯 (26-3)



化合物 (26-2) 进行斯瓦恩氧化之后, 进行硅胶柱精制, 得到化合物 (26-3)。

产率: 0.318g (81%)

26-4)

(E)-9-[(1R,2R,3R)-3-羟基-5-氧代-2-(4,4-二氟-3-氧代癸基)环戊基]-2-壬烯酸异丙酯 (26-4)

化合物 (26-3) 保持在乙酸-水-THF 混合溶剂中进行脱保护, 进行硅胶柱精制, 得到标题化合物 (26-4)。

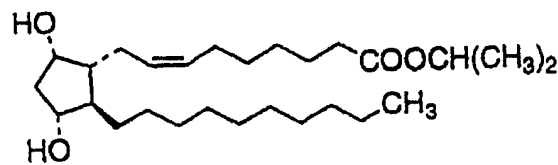
产率: 0.177g (65%)

NMR(CDCl₃) δ: 0.90(3H, t, J = 7.5 Hz)、1.27(6H, d, J = 6.0 Hz)、1.27~2.10(27H, m)、2.16(1H, t, J = 6.5 Hz)、2.20(1H, br.)、2.24(1H, dd, J = 17.5 Hz, J = 11.

0 Hz)、2.59(1H, dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz)、2.71(1H, br. s)、4.18(1H, m)、5.06(1H, Sept, $J = 6.0$ Hz)、5.78(1H, d, $J = 16.0$ Hz)、6.94(1H, dt, $J = 17.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz)

合成例 27

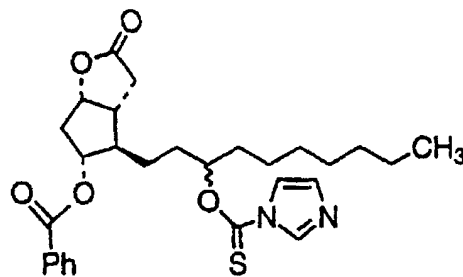
2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二氢-15-脱羟基-20-乙基-PGF_{2α}异丙酯〔IUPAC名: (Z)-9-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-癸基环戊基]-7-壬烯酸异丙酯〕(27-6)的制备



(27-6)

27-1)

(1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-[3(RS)-咪唑基硫代羧氧基癸基]-2-氧杂双环〔3.3.0〕辛烷-3-酮(27-1)



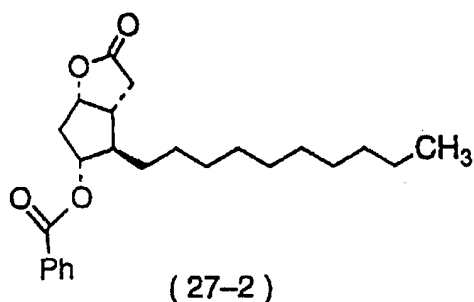
(27-1)

化合物(12-c)(化合物(12)中, $X_1 = X_2 = H$, $P_1 =$ 苯基, $R_2 - R_3 =$ 己基)(0.6768g)在1,2-二氯乙烷中用1,1'-硫代羧基咪唑反应,进行硅胶柱精制,得到化合物(27-1)。

产率: 0.7959g (92.4%)

27-2)

(1S,5R,6R,7R)-7-苯甲酰氧基-6-癸基-2-氧杂双环〔3.3.0〕辛烷-3-酮(27-2)

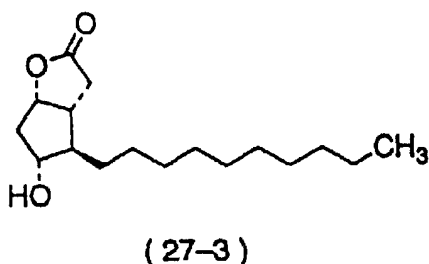


化合物 (27 - 1) 在甲苯中用氯化三丁基锡反应, 进行硅胶柱精制, 得到化合物 (27 - 2)。

产率: 0.5688g (94.8%)

27 - 3)

(1S,5R,6R,7R) - 6 - 癸基 - 7 - 羟基 - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 酮 (27 - 3)

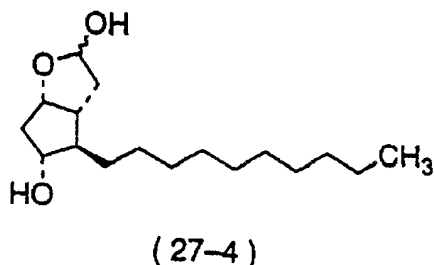


化合物 (27 - 2) 在干燥甲醇中用碳酸钾反应, 进行硅胶柱精制, 得到化合物 (27 - 3)。

产率: 0.3420g (82.3%)

27 - 4)

[1S, 3(RS), 5R, 6R, 7R] - 6 - 癸基 - 7 - 羟基 - 2 - 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 - 3 - 醇 (27 - 4)



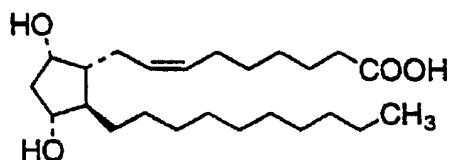
化合物 (27 - 3) 在甲苯中用 DIBAL - H 反应, 得到化合物 (27

- 4)。产率: 0.2304g (66.9%)。进一步回收 0.0940g 化合物 (27-3) 之后, 同样进行反应, 得到 0.0947g 化合物 (27-4)。

总产率: 0.3251g

27-5)

(Z)-9-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-癸基环戊基]-7-壬烯酸 (27-5)



(27-5)

化合物 (27-4) 与从合成例 1 的化合物 (e) 制备的イリド反应, 得到化合物 (27-5)。

产率: 0.9246g

27-6)

(Z)-9-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-癸基环戊基]-7-壬烯酸异丙酯 (27-6)

化合物 (27-5) 在干燥乙腈中用异丙基碘和 DBU 进行反应, 进行硅胶柱精制, 得到标题化合物 (27-6)。

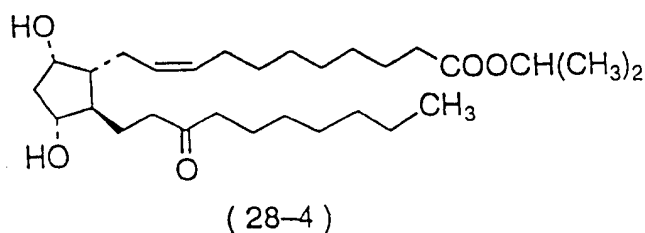
产率: 0.3860g (77.0%)

NMR(CDC1₃) δ : 0.88(3H, t, J=7.5 Hz)、1.23(6H, d, J=6.5 Hz)、1.25~1.50(23H, m)、1.50~1.75(3H, m)、1.86(2H, m)、2.10(2H, q, J=5.1 Hz)、2.27(4H, quint, J=7.5 Hz)、2.41(1H, br.)、2.67(1H, br.)、3.94(1H, br.)、4.18(1H, br.)、5.00(1H, Sept, J=6.5 Hz)、5.42(2H, m)

合成例 28

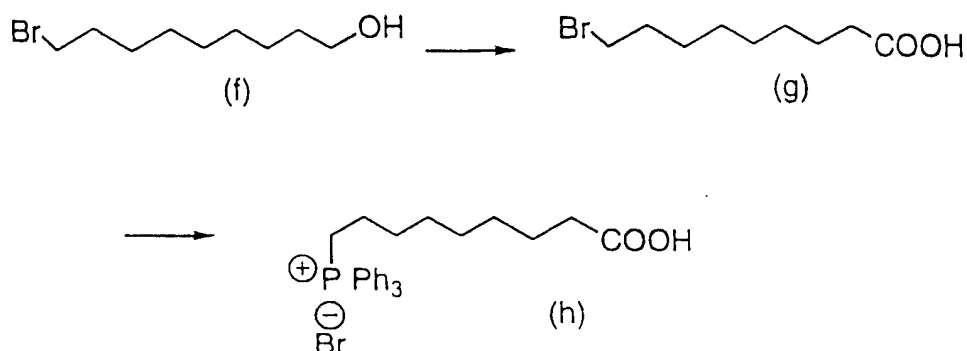
2-脱羧-2-(4-羧基丁基)-13,14-二氢-15-酮-20-乙基-PGF_{2 α} 异丙酯 [IUPAC 名: (Z)-11-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]-9-十一碳烯酸异丙酯]

(28 - 4) 的制备



原料化合物的制备

溴化 (8 - 羧基辛基) 三苯磷 (h)



9 - 溴壬醇 (f) (3.347g) 在四氯化碳、乙腈和水的混合溶剂中用偏高碘酸钠和氯化钆反应, 得到 9 - 溴壬酸 (g)。

产率: 2.632g (74.0 %)

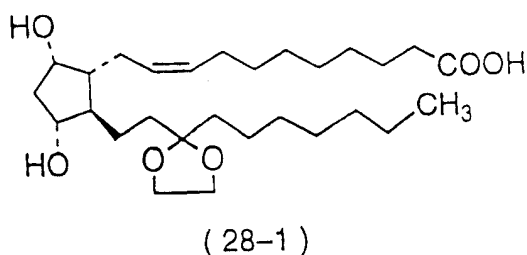
9 - 溴壬酸 (g) (2.6103g) 在乙腈中用三苯磷反应, 得到溴化 (8 - 羧基辛基) 三苯磷 (h)。

产率: 4.936g (89.9 %)

目的化合物的制备

28 - 1)

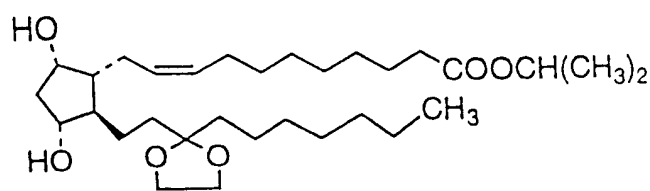
(Z) - 11 - [(1R,2R,3R,5S) - 3,5 - 二羟基 - 2 - (3,3 - 亚乙二氧基癸基) 环戊基] - 9 - 十一碳烯酸 (28 - 1)



合成例 1 的〔(1S,3(R,S)5R,6R,7R)-6-(3,3-亚乙二氧基癸基)-7-(四氢吡喃氧基)-2-氧杂双环〔3.3.0〕辛烷-3-醇(1-a)(0.5600g), 用从溴化(8-羧基辛基)三苯磷(h)制备的イリド, 同合成例 1 的 1-1)一样进行, 得到化合物(28-1),
产率: 2.914g

28-2)

(Z)-11-〔(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-(3,3-亚乙二氧基癸基)环戊基]-9-十一碳烯酸异丙酯(28-2)



(28-2)

化合物(28-1)(2.914g)在乙腈中用异丙基碘和 DBU 反应, 进行硅胶柱精制, 得到化合物(28-2)。

产率: 0.4834g (57.6%)

28-3)

(Z)-11-〔(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]-9-十一碳烯酸异丙酯

化合物(28-2)(0.4834g)溶解在乙酸-THF-水混合溶剂中, 在 50℃ 保持 2 小时, 进行硅胶柱精制, 得到标题化合物(28-4)。

产率: 0.3593g (81.1%)

NMR(CDC1₃) δ : 0.88(3H, t, J = 7.5 Hz)、1.23(6H, d, J = 6.5 Hz)、1.25~1.95(26H, m)、1.95~2.19(3H, m)、2.27(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.19~2.35(2H, m)、2.41(2H, t, J = 7.5 Hz)、2.57(2H, dt, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz)、2.67(1H, d, J = 7.5 Hz)、3.89(1H, m)、4.19(1H, m)、5.00(1H, Sept, J = 6.5 Hz), 5.42(2H, m)

试验例 1

使用日本白色种雄性兔（体重 2.5 ~ 2.8kg），在乌拉坦（氨基甲酸乙酯）麻醉下，对兔的玻璃体内给药内皮素-1（ET-1: Peptide 研究所） 10^{-6} μ l，诱发视神经乳头循环障碍。

在 ET-1 给药 15 分钟前，以一次点眼方式给药含有待测物质 0.006% 的生理食盐水 35 μ l。给对照组只给药同量的生理食盐水。

用氩 Clearance 式组织血流计（Biomedical Science 公司制）测定不同时间的视神经乳头血流量，以 ET-1 给药前视神经乳头血流量为 100%，求出相对的视神经乳头血流量（%）。

视神经乳头血流量的测定进行如下。在乌拉坦麻醉下使兔眼球在稍微向上转的位置固定之后，把针状关电极经由眼球轮部从后极侧的强膜刺入玻璃体内部，用双（神经）束切断术透镜在直视下刺入乳头中央部（刺入深度 0.7mm）。并将不关电极插入固定在头部皮下。用开放式 Mask 法，在自发呼吸下，吸入 5 分钟含有 4% H_2 的空气，用氩 Clearance 式组织血流计（Biomedical Science 公司制），从氩气吸入停止后组织氩浓度的衰减算出视神经乳头组织血流量（ml/分钟/100g 组织）。

结果列于表 1 中。要说明的是，时标（分钟）是 ET-1 给药时为 0 分的。

表 1

待测物质	例数 (n)	相对的视神经乳头血流量（平均 \pm S.E.：%）				
		30	60	120	180	240(分)
对照	6	83.1 \pm 5.0	75.9 \pm 5.4	58.9 \pm 8.1	55.3 \pm 6.1	48.0 \pm 2.4
待测物质 1	3	109.0* \pm 4.9	103.8* \pm 1.6	89.3* \pm 1.2	87.5* \pm 5.1	79.5** \pm 6.2

** $P < 0.01$ ，* $P < 0.05$ （用学生 t 检验与对照组比较）

待测物质 1：2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-13,14-二羟基-15-酮-20-乙基-PGF_{2 α} 异丙酯（合成例 1 的化合物）

从以上结果可以看出，属于本发明化合物的待测物质 1 从显著抑制内皮素诱发视神经乳头循环障碍的情况来看有极强的内皮素拮抗作用。

试验例 2

除用下述待测物质 2 作为待测物质外, 进行与试验例 1 同样的试验。
结果列于表 2 中。

表 2

待测物质	例数 (n)	相对的视神经乳头血流量 (平均± S.E. : %)		
		60	150	240(分)
对照	6	75.9 ± 5.4	57.6 ± 4.3	48.0 ± 2.4
待测物质 2	3	96.2 ± 5.6	75.2 ± 6.9	72.9** ± 9.4

** P < 0.01 (用学生 t 检验与对照组比较)

待测物质 2: 2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二羟基 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - 20 - 乙基 - PGE₁ 异丙酯 (合成例 9 的化合物)

试验例 3

除用下述待测物质 3 作为待测物质外, 进行与试验例 1 同样的试验。
结果列于表 3 中。

表 3

待测物质	例数 (n)	相对的视神经乳头血流量 (平均± S.E. : %)	
		210	240(分)
对照	6	54.3 ± 6.5	48.0 ± 2.4
待测物质 3	3	80.6 ± 8.1	74.6 ± 6.0

待测物质 3: 2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二羟基 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - 20 - 乙基 - PGF₁ 异丙酯 (合成例 23 的化合物)

试验例 4

除用下述待测物质 4 作为待测物质外, 进行与试验例 1 同样的试验。
结果列于表 4 中。

表 4

待测物质	例数 (n)	相对的视神经乳头血流量 (平均±S.E. :%)				
		30	60	120	180	240(分)
对照	8	81.8 ± 4.0	75.3 ± 3.8	60.5 ± 6.3	55.3 ± 4.9	49.3 ± 2.8
待测物质 4	4	114.9** ± 3.0	92.2 ± 8.7	75.7 ± 5.8	62.7* ± 8.0	66.5* ± 6.8

** P < 0.01, * P < 0.05 (用学生 t 检验与对照组比较)

待测物质 4: 2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 16,16 - 二氟 - 20 - 乙基 - PGF_{2α} 异丙酯 (合成例 17 的化合物)

试验例 5

除用下述待测物质 5 作为待测物质外, 进行与试验例 1 同样的试验。
结果列于表 5 中。

表 5

待测物质	例数 (n)	相对的视神经乳头血流量 (平均±S.E. :%)				
		30	60	120	180	240(分)
对照	8	81.8 ± 4.6	75.3 ± 3.8	60.5 ± 6.3	55.3 ± 4.9	49.3 ± 2.8
待测物质 5	4	96.7 ± 4.2	93.8* ± 4.4	80.8 ± 2.9	86.5** ± 2.9	80.2** ± 5.3

** P < 0.01, * P < 0.05 (用学生 t 检验与对照组比较)

待测物质 5: 2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 脱羟基 - 20 - 乙基 - PGF_{2α} 异丙酯 (合成例 27 的化合物)

试验例 6

除用下述待测物质 6 作为待测物质外, 进行与试验例 1 同样的试验。结果列于表 6 中。

表 6

待测物质	例数 (n)	相对的视神经乳头血流量 (平均 ± S.E. : %)				
		30	60	120	180	240(分)
对照		81.8 ± 4.6	75.3 ± 3.8	60.5 ± 6.3	55.3 ± 4.9	49.3 ± 2.8
待测物质 6		96.6 ± 7.1	96.9* ± 8.9	89.9* ± 7.3	83.0** ± 4.3	74.8** ± 5.5

** P < 0.01, * P < 0.05 (用学生 t 检验与对照组比较)

待测物质 6: 2 - 脱羧 - 2 - (2 - 羧基乙基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - PGF_{2α} 异丙酯 (合成例 14 的化合物)

试验例 7

除用下述待测物质 7 作为待测物质外, 进行与试验例 1 同样的试验。结果列于表 7 中。

表 7

待测物质	例数 (n)	相对的视神经乳头血流量 (平均 ± S.E. : %)	
		90	180(分)
对照	8	66.0 ± 5.0	55.3 ± 4.9
待测物质 7	4	75.4 ± 7.0	61.0 ± 5.6

待测物质 7: 2 - 脱羧 - 2 - (4 - 羧基丁基) - 13,14 - 二氢 - 15 - 酮 - 20 - 乙基 - PGF_{2α} 异丙酯 (合成例 28 的化合物)

产业上利用的可能性

本发明的内皮素拮抗剂由于有极强的内皮素拮抗作用, 因而能有效处置与内皮素有关的各种疾病或病症。这里所说的处置包括预防、治疗、症状减轻、症状减退、停止恶化等所有医疗管理。

因此, 可用于处置与内皮素有关的各种疾病或病症, 例如, 高血压症、肺血压症、贝格尔 (Berger's) 病、雷诺病、哮喘、眼底 (网膜、脉络膜等) 疾病、糖尿病、动脉硬化症、肾功能不全、心肌梗塞、狭心症、脑血管挛缩和脑梗塞等, 以及内毒素休克等引起的多脏器功能不全、泛发性血管内凝固等疾病, 环孢多肽等诱发的肾障碍等, 还有肝移植等器官移植前后的处置。

本发明的内皮素拮抗剂由于与先有技术上已知的、通常有主链碳 7 的 α 链的前列腺烷酸化合物相比有极强的内皮素拮抗作用, 因而可用于处置与内皮素有关的各种疾病或病症。

因此, 可用于处置与内皮素有关的各种疾病或病症, 例如, 高血压症、肺血压症、贝格尔病、雷诺病、哮喘、眼底 (网膜、脉络膜等) 疾病、糖尿病、内毒素休克等引起的多脏器功能不全、泛发性血管内凝固等疾病, 环孢多肽等诱发的肝障碍等, 还有肝移植等器官移植前后的处置。尤其能有效地处置与内皮素有关的血管障碍引起的眼底 (网膜、脉络膜等) 的疾病或病症, 例如, 糖尿病性网膜症、肾性网膜症、网膜静脉闭塞症等。

此外, 本发明中使用的化合物, 与先有技术上已知的、通常有主链碳 7 的 α 链的前列腺烷酸化合物相比, 从分离了泻药或子宫收缩等副作用的观点来看, 也是极其有用的。