

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

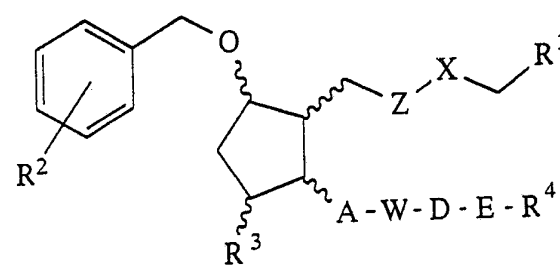
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07C 405/00, A61K 31/537	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/09573 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Juni 1992 (11.06.92)
---	----	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/00925 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. November 1991 (23.11.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 37 941.8 23. November 1990 (23.11.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE-RING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170/78, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : REHWINKEL, Hartmut [DE/DE]; Glasower Str. 41, D-1000 Berlin 41 (DE). KLAR, Ulrich [DE/DE]; Helmkrautstr. 21, D-1000 Berlin 27 (DE). VORBRÜGGEN, Helmut [DE/DE]; Wilkestr. 7, D-1000 Berlin 7 (DE). THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, D-1000 Berlin 37 (DE). VERHALLEN, Peter [NL/DE]; Bieselheider Weg 52b, D-1000 Berlin 28 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
---	--

(54) Title: CYCLOPENTANE ETHER DERIVATIVES, METHODS FOR PREPARING THEM AND THEIR USE IN PHARMACEUTICALS

(54) Bezeichnung: CYCLOPENTANETHERDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract

The invention concerns cyclopentane ether derivatives of formula (I), their salts with physiologically tolerable bases, as well as the α-, β- and γ-cyclodextrin clathrates and compounds of formula (I) encapsulated with liposomes. The invention also concerns methods for preparing these compounds and their use in pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Cyclopentanether-Derivate der Formel (I), deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie die α-, β- oder γ-Cyclodextrinclathrate, sowie die mit Liposomen verkapselten Verbindungen der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

⁺ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

Cyclopentanetherderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung

Beschreibung:

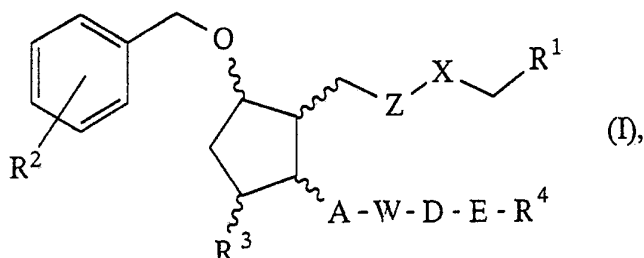
Die Erfindung betrifft Cyclopentanether-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Hilfsstoffe für pharmakologische Untersuchungen und als Arzneimittel.

Cyclopentan-Derivate sind in den letzten Jahren intensiv bearbeitet worden, da vom Cyclopentan-System abgeleitete Prostaglandine wie z.B. PGA_2 , PGB_2 , PGE_2 , 6-Oxo- PGE_1 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGJ_2 und ihre Analoga unterschiedlichste biologische Wirkungen z.B. auf das Herz-Kreislauf-, ZNS- oder Immun-System besitzen.

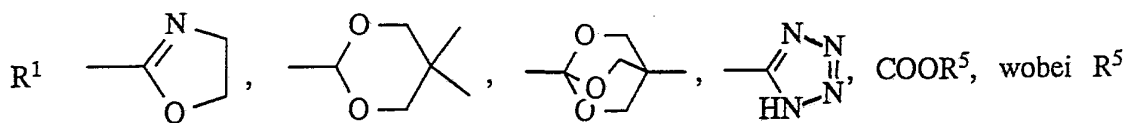
Es wurde überraschenderweise gefunden, daß durch die Einführung eines Etherrestes in Position 9 (Prostaglandin-Zählweise) des Prostangerüsts in Kombination mit unterschiedlichsten Strukturmerkmalen in der unteren Kette sowie in Position 11 chemisch und metabolisch stabile Prostaglandin-Analoga erhalten werden, die in der Lage sind, die pharmakologischen Eigenschaften des instabilen Thromboxan- A_2 (TXA_2) bzw. PGH_2 sowie seiner stabilen Analoga wie z.B. U46619 oder U44069 am Rezeptor zu antagonisieren.

Die Verbindungen dieser Erfindung stellen deshalb wertvolle Hilfsmittel zur selektiven Therapie von Erkrankungen, die auf einen Überschuß an TXA_2 bzw. PGH_2 zurückzuführen sind, dar.

Die Erfindung betrifft Cyclopentanetherderivate der Formel I,



worin

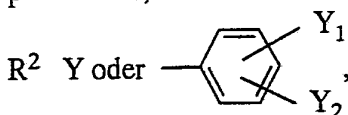


Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Halogen, Phenyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, C₇-C₁₆-Aralkyl, durch Y substituiertes Phenacyl oder C₆-C₁₂-Aryl oder einen 5- oder 6- gliedrigen heterocyclischen Rest mit wenigstens einem N-, O- oder S-Atom bedeuten kann, oder -CONHR⁷ mit R⁷ in der Bedeutung Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkanoyl oder C₁-C₁₀-Alkansulfonyl sein kann,

Z eine Direktbindung, (Z)-CH=CH-, (E)-CH=CH-, -C≡C-,

X -(CH₂)_p-, -CH₂-O-, -CH₂-S-,

p 0 bis 5,



R³ Wasserstoff, F, R⁶ oder OR⁶,

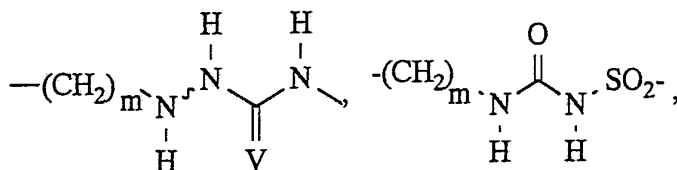
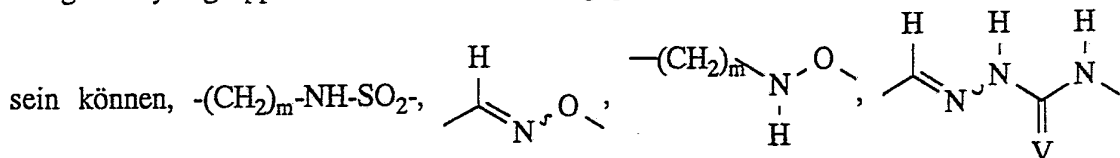
A eine Direktbindung, (Z)-CH=CH-, (E)-CH=CH-, -C≡C-,

W eine Direktbindung, eine -[(CH₂)_n-V]_q-Gruppe oder eine -(CH₂)_n-V-(CH₂)_q-V-Gruppe, eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, eine freie oder funktionell abgewandelte $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$ -Gruppe, wobei die Hydroxygruppe jeweils α- oder β-ständig sein kann,

q 1 oder 2,

n 0 bis 2,

D eine Direktbindung, eine geradkettige gesättigte Alkylengruppe mit 1-5 C-Atomen, eine verzweigte gesättigte Alkylengruppe oder eine geradkettige oder verzweigte ungesättigte Alkylengruppe mit 2-5 C-Atomen, die gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert



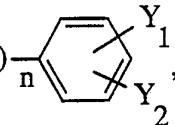
m 0 bis 2

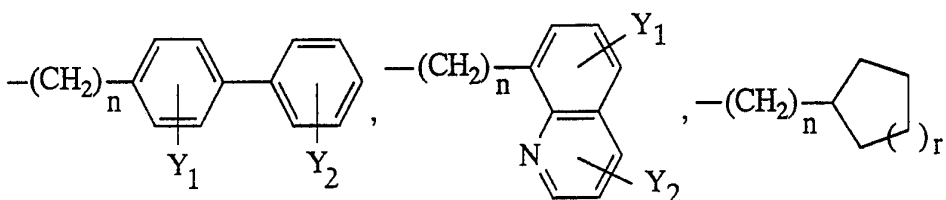
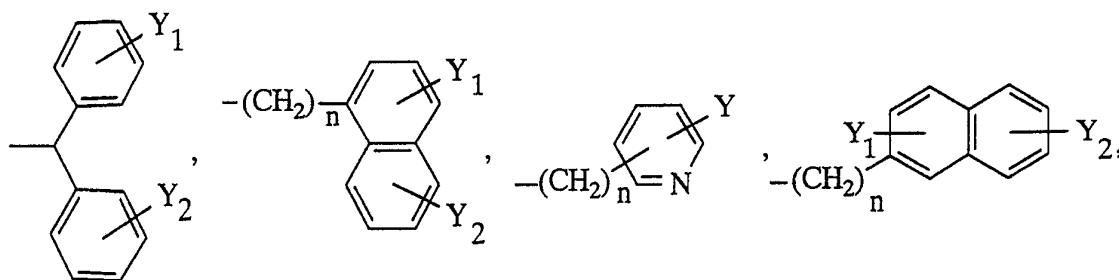
V ein O- oder S-Atom,

E eine Direktbindung, -C≡C- oder -CH=CR⁸-, wobei R⁸ Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl,

Halogen oder Trifluormethyl,

AW, DE, unabhängig voneinander eine Direktbindung

R^4 durch Y substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -,



r 1 oder 2,

Y_1 und Y_2 gleich oder verschieden sind und Y bedeuten,

Y Wasserstoff, Halogen, CN, N_3 , CF_3 , OR^6 , NO_2 , $-CH_2-OR^6$, $COOR^6$ oder C_1 - C_{10} -Alkyl, R^6 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, durch Halogen substituiertes C_6 - C_{12} -Aryl oder C_7 - C_{16} -Aralkyl sein kann und, falls R^5 Wasserstoff bedeutet, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie die α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrate, sowie die mit Liposomen verkapselten Verbindungen der Formel I bedeuten.

Die Definition 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Rest betrifft Heterocyclen, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten und mono- oder bicyclisch sind. Beispielsweise seien genannt 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl.

Als Alkylgruppen R^4 , R^5 , R^6 und Y sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 - 10 C-Atomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^4 , R^5 , R^6 und Y können substituiert sein durch Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, C_6 - C_{12} -Arylgruppen, die durch Halogen substituiert sein können, Di-(C_1 - C_4)-Alkylamine und Tri-(C_1 - C_4)-Alkylammonium. Bevorzugt sind solche Alkylgruppen, die einfach substituiert sind.

Als Substituenten seien beispielsweise genannt Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Phenyl, Dimethylamino, Diethylamino, Methoxy, Ethoxy.

Als bevorzugte Alkylgruppen R^4 , R^5 , R^6 und Y sind solche mit 1 - 4 C-Atomen, wie z.B.

Methyl, Ethyl, Propyl, Isobutyl, Butyl, zu nennen.

Als Arylgruppen R^5 und R^6 kommen beispielsweise in Betracht: Phenyl, Diphenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die substituiert sein können durch 1 - 3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1 - 3 Alkylgruppen mit jeweils 1 - 4 C-Atomen eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Carboxyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy- oder Hydroxygruppe. Bevorzugt ist die Substitution in 3- und 4-Stellung am Phenylring zum Beispiel durch Fluor, Chlor, C_1 - C_4 - Alkoxy oder Trifluormethyl oder in 4-Stellung durch Hydroxy.

Die Cycloalkylgruppen R^4 und R^5 können im Ring 3-10, vorzugsweise 3-6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Ringe können durch Alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielsweise seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methylcyclopentyl, Methylcyclohexyl.

Die unter den Definitionen genannten C_1 - C_{10} -Alkylgruppen sollen geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen sein, wie sie für die vorstehenden Alkylgruppen bereits genannt wurden.

Die Hydroxygruppen in R^2 , R^3 und Y können funktionell abgewandelt sein, beispielsweise durch Veretherung oder Veresterung, wobei die freie oder abgewandelte Hydroxygruppe in R^3 α - oder β -ständig sein kann, wobei freie Hydroxygruppen bevorzugt sind.

Als Ether- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Etherreste, wie beispielsweise der Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilylrest. Als Acylreste kommen z.B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl in Frage.

Halogen in den Definitionen für R^5 , R^6 und Y bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Die Reste " C_1 - C_{10} -Alkanoyl" oder " C_1 - C_{10} -Alkansulfonyl" für R^7 entsprechen den bereits genannten Alkylgruppen gleicher Länge mit dem Unterschied, daß sie an eine Carboxylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind C_1 - C_4 -Alkanoyl bzw. -Alkansulfonyl.

Zur Salzbildung mit den freien Säuren ($R^5 = H$) sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt: Alkalihydroxide, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin u.s.w.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, in denen

R^1 die Gruppe $COOR^5$,

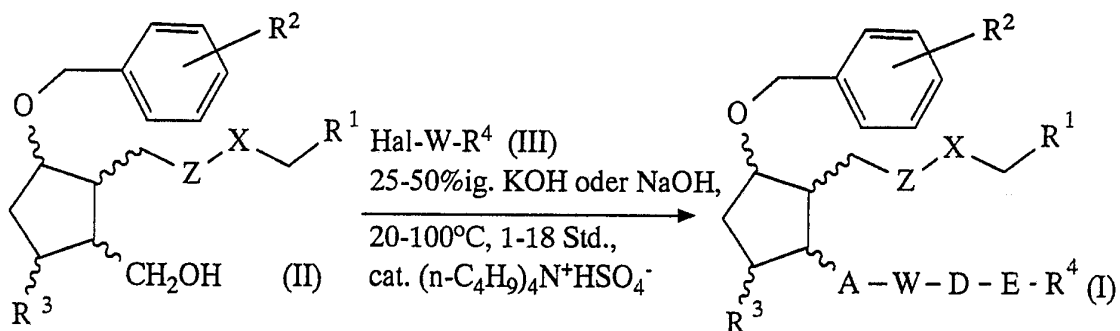
R^3 Wasserstoff oder Hydroxyl,

R^5 Wasserstoff oder Methyl,

R^7 Methansulfonyl,
 p 0 bis 4
 n 0 oder 1 bedeuten.

Die anmeldungsgemäßen Verbindungen der Formel I lassen sich, wie nachfolgend näher beschrieben, herstellen:

A.



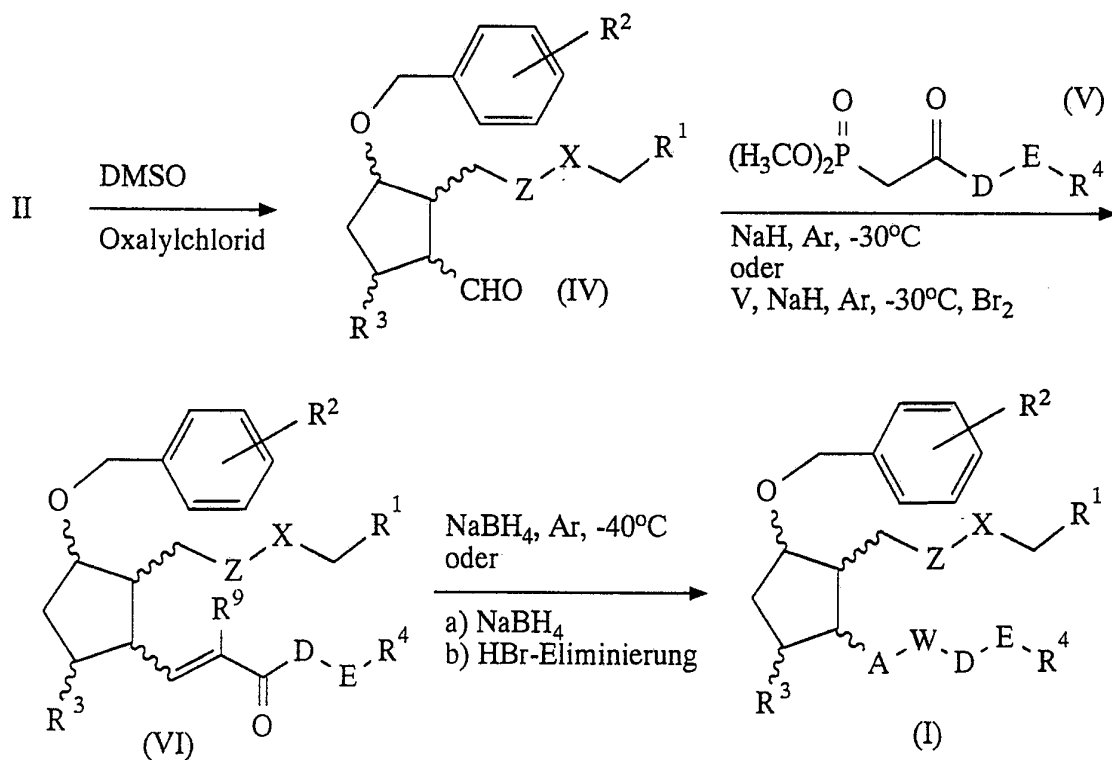
mit R^1, R^2, R^3, R^4, X, Z in den oben angegebenen Bedeutungen,

Hal als Brom oder Chlor,

A, D, E als Direktbindung,

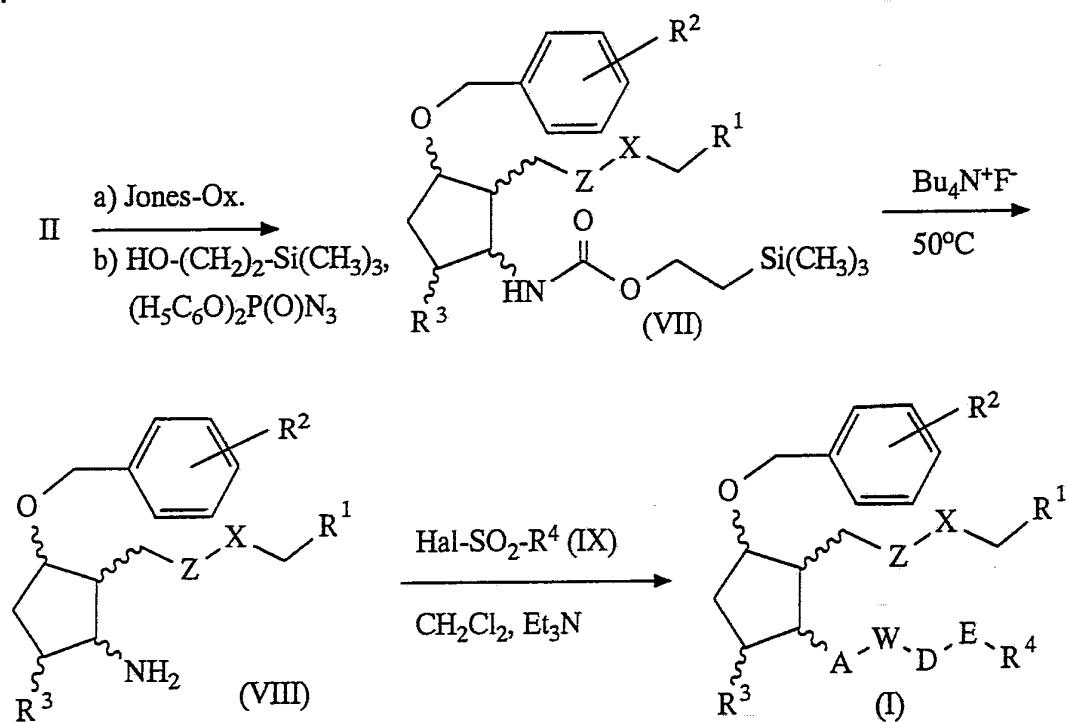
R^1 in der Bedeutung eines $-\text{COOR}^5$ -Esters.

B.



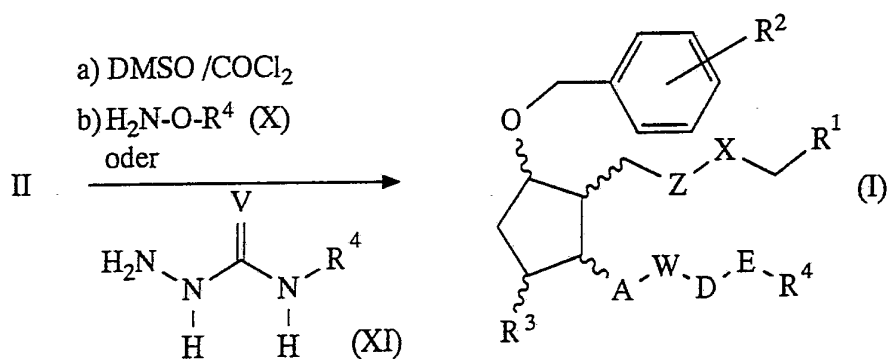
mit R^2 , R^3 , R^4 , A, E, X, Z in den oben angegebenen Bedeutungen,
 D als gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Alkyl,
 R^1 in der Bedeutung eines $-\text{COOR}^5$ -Esters,
 R^9 als Wasserstoff oder Brom,
 W -CH(OH)-.

C.



mit R^2 , R^3 , R^4 , X, Z, Hal in den oben angegebenen Bedeutungen,
 A, W, D, E als Direktbindung
 R^1 in der Bedeutung eines $-\text{COOR}^5$ -Esters.

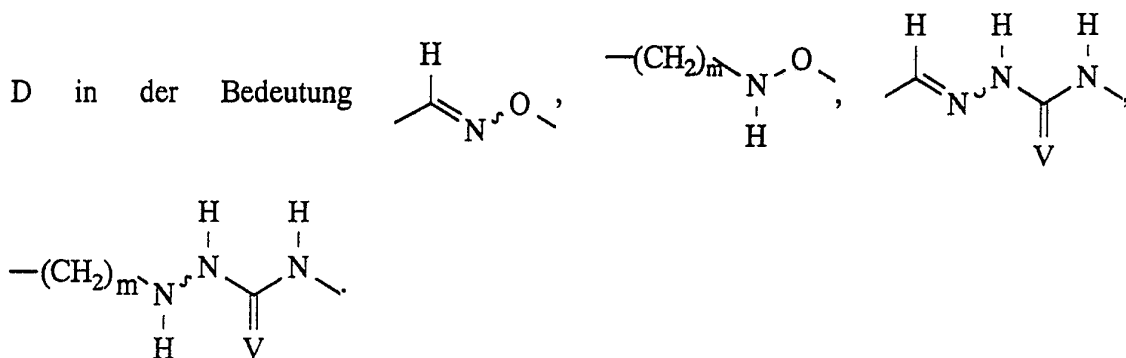
D.



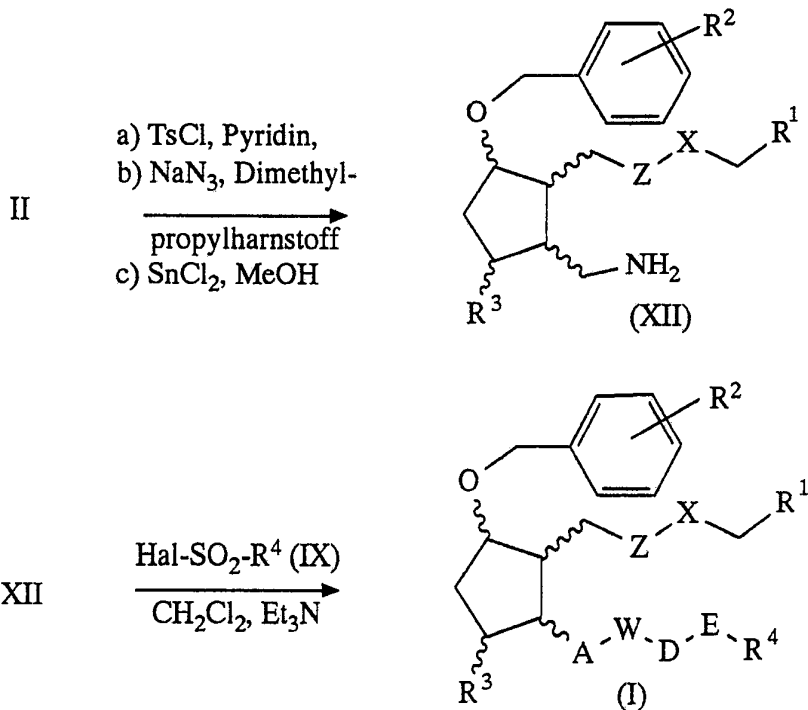
mit R^2 , R^3 , R^4 , X, Z in den oben angegebenen Bedeutungen,

A, W, E als Direktbindung

R^1 in der Bedeutung eines $-\text{COOR}^5$ -Esters,



E.



mit R^1 , R^2 , R^3 , X, Z in den oben angegebenen Bedeutungen,

A, W, D, E als Direktbindung

R^1 in der Bedeutung eines COOR^5 -Esters.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich nach Anspruch 3 entsprechend den oben beschriebenen Verfahrensalternativen herstellen. Die Ausgangsverbindungen der Formel II werden entsprechend den in den Beispielen 2a-2e angegebenen Vorschriften hergestellt.

Die Verseifung der Ester in $-\text{COOR}^5$ erfolgt beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkali-

carbonaten oder -hydroxiden in einem Alkohol oder der wässrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole wie z.B. Methanol, Ethanol, Butanol etc. in Betracht, vorzugsweise jedoch Methanol. Als Alkali-carbonate und -hydroxide seien Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze genannt. Bevorzugt sind die Lithium- und Kaliumsalze. Als Erdalkalicarbonate und -hydroxide eignen sich beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumhydroxid und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt allgemein bei -10°C bis $+70^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise jedoch bei $+25^{\circ}\text{C}$.

Die Reaktionsbedingungen der nachfolgenden Verfahrensstufen sind:

1) $\text{II} \Rightarrow \text{I}$ (Verfahren A)

In Gegenwart von wässrigen Alkali- oder Erdalkalilösungen und unter Verwendung von Phasentransfer-Katalysatoren (wie z.B. Tetrabutylammoniumhydrogenphosphat oder -sulfat) werden Verbindungen der Formel II bei 20 bis 100°C in 1 bis 16 Std. mit dem Reaktanden III als organische Phase oder einer Lösung von III in einem inerten, nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel umgesetzt.

2) $\text{II} \Rightarrow \text{IV}$ (Verfahren B)

Die Oxidation von Verbindungen der Formel II erfolgt nach bekannten Verfahren, wie z.B. nach dem von Swern, Collins sowie unter Verwendung von Pyridiniumdichromat bzw. -chlorochromat in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Benzol oder Toluol bei -80°C bis -50°C (Swern) bzw. bis $+30^{\circ}\text{C}$ (bei den übrigen Oxidationen) innerhalb von 10 Minuten bis 8 Stunden.

$\text{IV} \Rightarrow \text{VI}$ (Verfahren B), $\text{VI} \Rightarrow \text{I}$ (Verfahren B)

Die Umsetzung der Verbindungen IV mit den Phosphonaten V sowie die sich anschließende Reduktion bzw. HBr-Eliminierung erfolgten analog den in der DE-OS 2845770 genannten Bedingungen.

3) $\text{II} \Rightarrow \text{VII}$ (Verfahren C)

Die Oxidation der Verbindungen der Formel II wird bevorzugt mit Jones-Reagenz oder Pyridiniumchlorochromat unter Beachtung der hierfür erforderlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Anschließend wird die Umlagerung durch Erhitzen mit Phosphorsäurediphenylesterazid in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol durchgeführt. Das Umlagerungsprodukt wird nach Zugabe von 2-(Trimethylsilyl)-ethanol als Verbindungen der Formel VII isoliert, die wie in den zugehörigen Beispielen beschrieben zu

Verbindungen der Formel VIII umgesetzt werden.

4) VIII $\Rightarrow$ I (Verfahren C)

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel VIII mit den Verbindungen der Formel IX erfolgt wie in den dafür genannten Beispielen.

5) II $\Rightarrow$ I (Verfahren D)

Die Umsetzung erfolgt in Analogie zu dem in WO 90/02740 (Verfahren C, S. 16) beschriebenen Verfahren.

6) II $\Rightarrow$ I (Verfahren E)

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu Verbindungen der Formel XII und weiter zu Verbindungen der Formel I erfolgt wie in den dafür genannten Beispielen.

Die Freisetzung der funktionell abgewandelten Hydroxygruppen R², R³, R⁴ und W erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise wird die Abspaltung von Etherschutzgruppen in einer wässrigen Lösung einer organischen Säure, wie z.B. Essigsäure, Propionsäure, Zitronensäure u.a. oder in einer wässrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie z.B. Salzsäure, oder im Falle von Tetrahydropyranylethern unter Verwendung von Pyridinium-p-Toluolsulfonat, vorzugsweise in Alkoholen als Lösungsmittel oder unter Verwendung von wasserfreiem Magnesiumbromid, vorzugsweise in Diethylether als Lösungsmittel durchgeführt.

Zur Verbesserung der Löslichkeit wird bei Verwendung wässrig-saurer Reaktionsbedingungen zweckmäßigerweise ein mit Wasser mischbares inertes Lösungsmittel zugesetzt. Als geeignet erweisen sich z.B. Alkohole wie Methanol und Ethanol, Ether wie Dimethoxyethan, Dioxan und Tetrahydrofuran, wobei Tetrahydrofuran bevorzugt angewendet wird.

Die Abspaltung der Silyletherschutzgruppen erfolgt beispielsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Als Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan, Methylenchlorid etc. geeignet. Die Abspaltung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und 80°C durchgeführt.

Die Verseifung der Acylgruppen und Prostaglandinester wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt, wie beispielsweise mit basischen Katalysatoren wie z.B. mit Alkali- oder Erdalkali-carbonaten oder -hydroxiden in einem Alkohol oder der

wässrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole wie z.B. Methanol, Ethanol, Butanol etc. in Betracht, vorzugsweise jedoch Methanol. Als Alkalicarbonate und -hydroxide seien Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze genannt. Bevorzugt sind die Lithium- und Kaliumsalze. Als Erdalkalicarbonate und -hydroxide eignen sich beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumhydroxid und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt allgemein bei -10°C bis $+70^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise jedoch bei $+25^{\circ}\text{C}$.

Die Einführung der Estergruppe CO_2R^5 für R^1 bzw. CO_2R^6 für Y, bei welcher R^5 bzw. R^6 eine Alkylgruppe mit 1-10-C-Atomen darstellt, erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Die Carboxyverbindungen ($\text{R}^5 = \text{H}$ bzw. $\text{R}^6 = \text{H}$) werden beispielsweise mit Diazokohlenwasserstoffen in an sich bekannter Weise umgesetzt. Die Veresterung mit Diazokohlenwasserstoffen erfolgt z.B. dadurch, daß eine Lösung des Diazokohlenwasserstoffes in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Diethylether, mit der Carboxyverbindung, gelöst in dem gleichen oder in einem anderen ebenfalls inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, vermischt wird. Nach beendeter Umsetzung in 1 bis 60 Minuten wird das Lösungsmittel entfernt und der Ester in üblicher Weise gereinigt. Diazoalkane sind entweder bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [Org. Reactions Bd. 8, Seiten 389-394 (1954)].

Die Einführung der Estergruppe CO_2R^5 für R^1 bzw. CO_2R^6 für Y, bei welcher R^5 bzw. R^6 eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe darstellt, erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise werden die 1-Carboxyverbindungen mit den entsprechenden Arylhydroxyverbindungen mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart einer geeigneten Base wie z.B. Pyridin, DMAP, Triethylamin, in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, vorzugsweise jedoch mit Chloroform umgesetzt. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen -30°C und $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $+10^{\circ}\text{C}$, durchgeführt.

Die Prostaglandinderivate der Formel I mit R^5 bzw. R^6 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms können mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen unter Neutralisierung in Salze überführt werden. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden Säuren in Wasser, welches stöchiometrische Mengen der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, z.B. Alkohol oder Aceton, das feste anorganische Salz.

Die Herstellung der Aminsalze erfolgt in üblicher Weise. Dazu löst man die Säure in einem

geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol, Aceton, Diethylether oder Benzol und setzt 1 bis 5 Äquivalente des jeweiligen Amins dieser Lösung zu. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

Die funktionelle Abwandlung der freien Hydroxygruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Zur Einführung der Etherschutzgruppen wird beispielsweise mit Dihydropyran oder Methylvinylether in Methylenchlorid oder Chloroform unter Verwendung katalytischer Mengen eines sauren Kondensationsmittels wie z.B. p-Toluolsulfonsäure, umgesetzt. Der jeweilige Enoether wird im Überschuß, vorzugsweise in der 1,2- bis 10-fachen Menge des theoretischen Bedarfs, zugesetzt. Die Umsetzung erfolgt normalerweise bei -10°C bis +30°C und ist nach 2 bis 45 Minuten beendet.

Zur Einführung von Silyletherschutzgruppen wird beispielsweise mit t-Butyl-diphenyl-chlorsilan oder t-Butyl-dimethylchlorsilan in Dimethylformamid unter Verwendung einer Base wie z.B. Imidazol, umgesetzt. Das jeweilige Silylchlorid wird im Überschuß, vorzugsweise in der 1,05- bis 4-fachen Menge des theoretischen Bedarfs, zugesetzt. Die Umsetzung erfolgt normalerweise bei 0°C bis 30°C und ist nach 1 bis 24 Stunden beendet.

Die Einführung der Acylschutzgruppen erfolgt, indem man eine Verbindung der Formel I in an sich bekannter Weise mit einem Carbonsäurederivat, wie z.B. Säurechlorid, Säureanhydrid etc., umsetzt.

Cyclodextrinclathrate werden analog der Vorschrift in WO 87/05294 erhalten.

Liposomen werden nach dem in "Pharmazie in unserer Zeit 11, 98 (1982)" beschriebenen Herstellungsverfahren hergestellt.

Alle stereoisomeren Formen gehören ebenfalls zum Gegenstand der Erfindung. Die vier mit dieser "geschlängelten Linie" gekennzeichneten Verbindungen am Fünfring der Formel I stellen keine Gemische dar, sondern sollen jeweils eine konkrete optische Form bedeuten, die R oder S konfiguriert sein kann.

Biologische Wirkung und Anwendungsbereich der neuen TXA₂-Antagonisten:

Die Verbindungen dieser Erfindung eignen sich zur Therapie von Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, des Magens, des Pankreas, der Leber und der Niere. Sie wirken blutdrucksenkend und bronchodilatorisch. Sie sind hervorragend geeignet zur Hemmung

der Thrombozytenaktivierung. Folglich stellen die neuen TXA_2 -Antagonisten der Formel I wertvolle pharmazeutische Wirkstoffe dar. Darüber hinaus zeichnen sich die Verbindungen durch höhere Selektivität, einer wesentlich längeren Wirksamkeit und einer größeren Stabilität verglichen mit ähnlichen TXA_2 -Antagonisten aus.

Die neuen TXA_2 -Antagonisten besitzen die für diese Verbindungsklasse typischen Eigenschaften, wie z.B. Senkung des peripheren arteriellen, des koronaren und des pulmonalen Gefäßwiderstandes, Senkung des pulmonalen Blutdrucks, Senkung des systemischen Blutdrucks ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken, Förderung der Nierendurchblutung und der Durchblutung anderer peripherer Organe, Erhöhung der cerebralen Durchblutung, Inhibierung der Thrombozytenaktivierung und Auflösung von Thromben, Inhibierung der Bronchokonstriktion, Inhibierung der Magensäuresekretion, Zytoprotektion des Herzens, der Magen- und Darmschleimhaut, der Leber, Zytoprotektion im Pankreas und in der Niere sowie antiallergische Eigenschaften. Daher sind die neuen TXA_2 -Antagonisten prinzipiell geeignet zur Behandlung des Schlaganfalles, der Prophylaxe und Therapie koronarer Herzerkrankungen, zum Beispiel der Koronarthrombose, zur Behandlung des Herzinfarktes, peripherer Arterienerkrankungen, zur Prophylaxe und Therapie bei anderen thromboembolischen Erkrankungen und bei Arteriosklerose, bei ischämischen Attacken des ZNS-Systems und anderer Durchblutungsstörungen des Gehirns wie z.B. der Migräne, zur Behandlung der Hypertonie und zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes einhergehen wie z.B. der pulmonalen Hypertonie und zur Therapie des Schocks, des Asthmas und der allergischen Rhinitis. Sie können ferner eingesetzt werden, zur Inhibierung von Geburtswehen und zur Behandlung von Schwangerschaftstoxikosen.

Die neuen TXA_2 -Antagonisten können außerdem Anwendung finden zur Verbesserung der Organfunktion nach Transplantation, zum Beispiel bei der Nierentransplantation, zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen, an Stelle von Heparin oder als Adjuvans bei der Dialyse oder Hämofiltration und bei der Konservierung von Blutplasmakonserven, zum Beispiel von Blutplättchenkonserven.

Die neuen TXA_2 -Antagonisten besitzen antiinflammatorische Eigenschaften und sind prinzipiell geeignet zur Therapie topischer Erkrankungen wie zum Beispiel der dermalen Ischämie oder von Dekubitus-ulcera.

Die neuen TXA_2 -Antagonisten besitzen eine antimetastatische Wirkung und anti-proliferative Eigenschaften. Sie sind prinzipiell geeignet zur Behandlung von Neoplasien.

Die neuen TXA_2 -Antagonisten können in Kombination, zum Beispiel mit Carbacyclinen, Prostacyclin und seinen Analoga, 7-Oxo-prostacyclinen, Prostaglandinen und deren Derivate und 6-Oxo-PGE₁- und 6-Oxo-9-Fluor-Prostaglandin-Derivaten, mit TXA_2 -

Synthetase-Inhibitoren, mit Phosphodiesterase-Inhibitoren, mit Antagonisten und Rezeptorantagonisten verschiedener Thrombozytenstimulatoren (z.B. ADP, Thrombin, Collagen, PAF, Adrenalin, Serotonin, Fibrinogen), mit Calciumantagonisten, mit Fibrinolytika und Thrombolytika, z.B. t-PA, mit Heparin und anderen Antikoagulanzen, mit Cyclooxygenasehemmern, z.B. Acetylsalicylsäure, mit Hemmstoffen der Lipoxigenasen sowie Antagonisten von Lipoxigenaseprodukten, mit Vasodilatoren wie z.B. Nitroverbindungen, mit Antihypertensiva wie z.B. β -Blockern oder mit Diuretika Verwendung finden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nicht nur TXA_2 -antagonistisch, sondern auch bifunktionell, d.h. TXA_2 -antagonistisch und gleichzeitig PGI_2 -agonistisch wirken. Die Dosis der Verbindungen ist 0,1-500 mg/Tag, auch in mehreren Teildosierungen, wenn sie am menschlichen Patienten verabreicht werden. Die Einheitsdosis für den pharmazeutisch akzeptablen Träger beträgt 0,1-100 mg. Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare wässrige oder ölige Lösungen benutzt. Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln geeignet.

Die Erfindung betrifft damit auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der allgemeinen Formel I und üblicher Hilfs- und Trägerstoffe.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen z.B. zur Herstellung von Blutdrucksenkern dienen.

Der Einheitsdosisbereich für die Ampulle ist 0,1-100 mg, für die Tablette 0,1-100 mg.

Beispiel 1:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

Die Lösung von 55 mg (97 μ mol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 1 ml Methanol versetzt man mit 0,5 ml einer ca. 5%igen Kaliumhydroxidlösung und rührt 20 Stunden bei 23°C. Durch Zugabe von gesättigter Zitronensäure wird angesäuert, mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Man wäscht mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 25g Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 32,8 mg (59 μ mol, 61%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 3280, 3030, 3010, 2940, 2870, 1710, 1590, 1495, 1450, 1405, 1330, 1290, 1165, 1155, 1090, 1025, 915, 840, 765, 700, 670, 570 und 550 cm^{-1} .

Beispiel 2:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 100 mg (245 μ mol) des nach Beispiel 2a dargestellten Amins in 1,2 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 0°C mit 49,5 mg Triethylamin, 52,3 mg 4-Fluorsulfonsäurechlorid und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit 1n Salzsäure, 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 20g Kieselgel. Isoliert werden 61 mg (108 μ mol, 44%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 3060, 3030, 3010, 2950, 2870, 1735, 1715, 1595, 1495, 1440, 1335, 1295, 1230, 1165, 1155, 1090, 915, 760, 700 und 670 cm^{-1} .

Beispiel 2a:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-amino-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 1,23 g (2,23 mmol) der nach Beispiel 2b dargestellten Verbindung versetzt man mit 11 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erhitzt 2,5 Stunden auf 50°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Diethylether, wäscht mit

Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 2b:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(trimethylsilylethoxycarbonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 1,62 g (3,71 mmol) der nach Beispiel 2c dargestellten Säure in 3,7 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 372 mg Triethylamin, 1,02 g Phosphorsäurediphenylesterazid und erhitzt 2,5 Stunden auf 90°C. Man versetzt mit 930 mg 2-(Trimethylsilyl)-ethanol und rührt weitere 18 Stunden bei 90°C. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Diethylether, wäscht mit 10%iger Natriumhydroxidlösung, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an 80 g Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,23 g (2,23 mmol, 60%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Film): 3340, 3060, 3030, 3010, 2950, 2900, 1740-1690, 1600, 1530, 1490, 1250, 1170, 1060, 960, 860, 835, 760 und 700 cm⁻¹.

Beispiel 2c:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-hydroxycarbonyl-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 2,0 g (4,73 mmol) des nach Beispiel 2d dargestellten Alkohols in 58 ml Aceton kühlt man auf -40°C, versetzt mit 2,84 ml einer standardisierten Chromschwefelsäurelösung (Jones-Reagenz), rührt 1,5 Stunden bei -40°C bis -15°C und zersetzt überschüssiges Oxidationsmittel durch Zugabe von 7 ml Isopropanol. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 150g groben Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,62 g (3,71 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 3030, 3010, 2950, 2860, 1735, 1700, 1605, 1485, 1435, 1340, 1310, 1240, 1165, 1075, 760 und 695 cm⁻¹.

Beispiel 2d:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-hydroxymethyl-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 6,1 g (9,23 mmol) der nach Beispiel 2e dargestellten Verbindung in 120 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man mit 17 g Tetrabutylammoniumfluorid und rührt 17 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 300g Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,07 g (4,90 mmol, 53%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Film): 3600-3200, 3060, 3030, 3000, 2940, 2860, 1735, 1600, 1485, 1435, 1340, 1310, 1245, 1210, 1165, 1075, 825, 760 und 695 cm⁻¹.

Beispiel 2e:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(tert.-butyldiphenylsilyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

4,0 g (8,09 mmol) 7-[(1R,2S,5S)-5-(tert.-butyldiphenylsilyloxymethyl)-2-hydroxy-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester (siehe DE 40 24 347.8, Bsp. 1i) löst man in 12ml Toluol, versetzt mit 5,0 g 4-Phenylbenzylbromid, 8 ml einer 50%igen Kaliumhydroxidlösung, 368 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und rührt 18 Stunden bei 23°C. Man säuert durch Zugabe von Zitronensäure an, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 160g Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,05 g (4,61 mmol, 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Film): 3070, 3050, 3030, 3000, 2950, 2930, 2850, 1735, 1600, 1485, 1430, 1360, 1110, 1005, 825, 760, 740 und 700 cm⁻¹.

Beispiel 3:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-phenylsulfonylamino-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

55,5 mg (101 µmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie

zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 38,7 mg (73 μmol , 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 3270, 3060, 3030, 3010, 2940, 2870, 1705, 1605, 1490, 1450, 1325, 1160, 1095, 1075, 965, 830, 760, 725, 690, 590 und 565 cm^{-1} .

Beispiel 4:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-phenylsulfonylamino-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

100 mg (245 μmol) des nach Beispiel 2a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von Benzolsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 85 mg (156 μmol , 63%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 3060, 3030, 3010, 2950, 2870, 1735, 1600, 1490, 1445, 1330, 1160, 1095, 1070, 910, 760, 720 und 690 cm^{-1} .

Beispiel 5:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

39,2 mg (69 μmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 15,4 mg (28 μmol , 40%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 2960, 2930, 2870, 1690, 1450, 1425, 1405, 1385, 1155, 1095, 1070, 900 und 760 cm^{-1} .

Beispiel 6:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

100 mg (245 μmol) des nach Beispiel 2a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Methylphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 49 mg (87 μmol , 36%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 2950, 2870, 1735, 1600, 1450, 1425, 1405, 1385, 1155, 1095, 1070, 900 und 760 cm^{-1} .

Beispiel 7:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,5-dichlorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

43,8 mg (71 μ mol) der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 31 mg (51 μ mol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 3300, 3090, 3060, 3030, 3010, 2940, 2870, 1710, 1600, 1490, 1450, 1375, 1340, 1245, 1165, 1100, 1075, 1045, 920, 895, 825, 760, 700, 680, 600, 585 und 515 cm^{-1} .

Beispiel 8:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,5-dichlorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

100 mg (245 μ mol) des nach Beispiel 2a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 2,5-Dichlorphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 83,5 mg (135 μ mol, 55%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3300, 3090, 3070, 3030, 3010, 2950, 2870, 1735, 1715, 1600, 1490, 1450, 1375, 1340, 1245, 1220, 1165, 1100, 1075, 1040, 825, 765, 700 und 680 cm^{-1} .

Beispiel 9:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(chinon-8-ylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

35,3 mg (59 μ mol) der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 13,9 mg (24 μ mol, 40%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 3260, 3060, 3030, 3010, 2940, 2870, 1735, 1705, 1615, 1595, 1565, 1490, 1435, 1330, 1240, 1215, 1165, 1145, 1070, 900, 835, 790, 760, 700, 675 und 605 cm^{-1} .

Beispiel 10:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(chinon-8-ylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

100 mg (245 μ mol) des nach Beispiel 2a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von Chinon-8-ylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 35,3 mg (59 μ mol, 24%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3270, 3060, 3030, 3010, 2940, 2870, 1735, 1610, 1595, 1565, 1490, 1435, 1330, 1240, 1215, 1165, 1145, 1070, 900, 835, 790, 760, und 700 cm^{-1} .

Beispiel 11:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(naphth-2-ylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

29,5 mg (49 μ mol) der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 18,2 mg (31 μ mol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3600-2400, 3270, 3060, 3030, 3010, 2940, 2870, 1705, 1590, 1490, 1450, 1435, 1410, 1325, 1155, 1130, 1075, 910, 820, 760, 695, 660, 615, 565, 550 und 475 cm^{-1} .

Beispiel 12:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(naphth-2-ylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

100 mg (245 μ mol) des nach Beispiel 2a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von Naphth-2-ylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 41,8 mg (70 μ mol, 29%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3290, 3060, 3030, 3010, 2940, 2870, 1735, 1590, 1490, 1450, 1435, 1410, 1325, 1155, 1130, 1075, 910, 820, 760, und 700 cm^{-1} .

Beispiel 13:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

50 mg (86 μ mol) der nach Beispiel 14 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 37 mg (65 μ mol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3680-2400, 3280, 2930, 1710, 1595, 1495, 1330, 1240, 1155, 1090, 840, 760, 700 und 550 cm^{-1} .

Beispiel 14:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

139 mg (329 μ mol) des nach Beispiel 14a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Fluorphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 50 mg (86 μ mol, 26%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3280, 3060, 3030, 3010, 2950, 2860, 1735, 1595, 1490, 1435, 1410, 1335, 1290, 1235, 1165, 1155, 1090, 840, 760, 700 und 670 cm^{-1} .

Beispiel 14a:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-aminomethyl-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Zu der Lösung von 402 mg Zinnchlorid-Dihydrat in 6,5 ml wasserfreiem Methanol tropft man die Lösung von 532 mg (1,19 mmol) der nach Beispiel 14b dargestellten Verbindung in 6,5 ml Methanol und rührt 29 Stunden bei 23°C. Man engt ein, versetzt den Rückstand mit Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand (419 mg) setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 14b:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-azidomethyl-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

760 mg (1,32 mmol) der nach Beispiel 14c dargestellten Verbindung löst man in 11,5 ml Dimethylpropylharnstoff, versetzt mit 1,55 g Natriumazid und rührt 5,5 Stunden bei 40°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man verdünnt mit Diethylether, wäscht mehrfach mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 532 mg (1,19 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3060, 3030, 3010, 2950, 2860, 2090, 1735, 1600, 1490, 1450, 1435, 1345, 1245, 1165, 1120, 1075, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 14c:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 700 mg (1,66 mmol) der nach Beispiel 2d dargestellten Verbindung in 4,3 ml wasserfreiem Pyridin versetzt man mit 677 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid und rührt 4 Stunden bei 23 °C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit Wasser, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit 10%iger Schwefelsäure, anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gradientensystems aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 760 mg (1,32 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3060, 3030, 3010, 2950, 2870, 1735, 1600, 1490, 1450, 1335, 1360, 1245, 1190, 1175, 1095, 1080, 945, 830, 815, 760, 700 und 665 cm⁻¹.

Beispiel 15:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

66 mg (115 µmol) der nach Beispiel 16 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 54 mg (95 µmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3680-2400, 3280, 2930, 1710, 1600, 1490, 1325, 1160, 815, 760, 700, 660 und 550 cm⁻¹.

Beispiel 16:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

139 mg (329 µmol) des nach Beispiel 14a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Methylphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 72 mg (125 µmol, 38%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 3060, 3030, 3010, 2950, 2870, 1735, 1600, 1490, 1435, 1330, 1160, 1090, 815, 760, 700 und 665 cm⁻¹.

Beispiel 17:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,5-dichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

35 mg (56 μ mol) der nach Beispiel 18 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 2 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 25 mg (41 μ mol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3680-2400, 3300, 3080, 3000, 2920, 1710, 1490, 1450, 1340, 1165, 825, 760, 700 und 580 cm^{-1} .

Beispiel 18:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,5-dichlorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

139 mg (329 μ mol) des nach Beispiel 14a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 2,5-Dichlorphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 35 mg (56 μ mol, 17%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3300, 3090, 3060, 3030, 3010, 2940, 2870, 1735, 1600, 1490, 1450, 1415, 1375, 1340, 1245, 1165, 1100, 1040, 825, 760, 700 und 680 cm^{-1} .

Beispiel 19:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,4-difluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

88 mg (151 μ mol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 36,1 mg (63 μ mol, 32%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg.cap.): 3600-3200, 2940, 1710, 1605, 1490, 1430, 1340, 1275, 1160, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 20:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,4-difluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

257 mg (653 μ mol) des nach Beispiel 2a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 2,4-Difluorphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach

Aufarbeitung und Reinigung 114 mg (200 μ mol, 30%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3400-3140, 2950, 1730, 1605, 1485, 1340, 11165, 1075, 970 und 850 cm^{-1} .

Beispiel 21:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-bromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

174 mg (278 μ mol) der nach Beispiel 22 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 99 mg (162 μ mol, 58%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3140, 2940, 1710, 1575, 1490, 1330, 1160, 1070, 1010, 825, 760, 740 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 22:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-bromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

257 mg (653 μ mol) des nach Beispiel 2a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Bromphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 174 mg (278 μ mol, 43%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 2960, 1740, 1578, 1490, 1440, 1340, 1165, 1070, 1013, 830, 765, 745 und 705 cm^{-1} .

Beispiel 23:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(3,4-dibromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

114 mg (162 μ mol) der nach Beispiel 24 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 61 mg (91 μ mol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (KBr): 3700 - 3100, 2930, 2860, 1705, 1630, 1445, 1330, 1110, 760, 700, 695 und 660 cm^{-1} .

Beispiel 24:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(3,4-dibromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

257 mg (653 μmol) des nach Beispiel 2a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 3,4-Dibromphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 114 mg (162 μmol , 26%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 2950, 1730, 1487, 1445, 1340, 1165, 1075, 785, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 25:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(3,4-dibromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

95 mg (115 μmol) der nach Beispiel 26 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 66 mg (95 μmol , 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (KBr): 3600-3360, 3360-3100, 2930, 1705, 1570, 1485, 1450, 1330, 1100, 915, 820, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 26:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-(3,4-dibromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

212 mg (412 μmol) des nach Beispiel 26a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 3,4-Dibromphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 95 mg (115 μmol , 32%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3400-3120, 2940, 1715, 1645, 1600, 1485, 1450, 1345, 1270, 1165, 1020, 930, 760, 715 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 26a:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-amino-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 1,34 g (1,99 mmol) der nach Beispiel 26b dargestellten Verbindung in THF versetzt man mit 9 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erhitzt 2,75 Stunden auf 50°C. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Diethylether, wäscht mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über

Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 26b:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-(trimethylsilylethoxycarbonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 1,62 g (3,04 mmol) der nach Beispiel 26c dargestellten Säure in 3 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 307 mg Triethylamin, 836 mg Phosphorsäurediphenylesterazid und erhitzt 2 Stunden auf 90°C. Man versetzt mit 754 mg 2-(Trimethylsilyl)-ethanol und rührt weitere 23 Stunden bei 90°C. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Diethylether, wäscht mit 10%iger Natriumhydroxidlösung, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,34 g (1,99 mmol, 66%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3460-3200, 2950, 1720, 1535, 1455, 1275, 1250, 1120, 1070, 860, 840, 765 und 715 cm⁻¹.

Beispiel 26c:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-hydroxycarbonyl-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 2,42 g (4,46 mmol) des nach Beispiel 26d dargestellten Alkohols in 55 ml Aceton kühlt man auf -46°C, versetzt mit 2,67 ml einer standardisierten Chromschwefelsäurelösung (Jones-Reagenz), rührt 1,5 Stunden bei -40°C bis -10°C und zersetzt überschüssiges Oxidationsmittel durch Zugabe von 6,6 ml Isopropanol. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,69 g (3,04 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3680-2800, 1740-1710, 1605, 1490, 1450, 1275, 1115, 765 und 715 cm⁻¹.

Beispiel 26d:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-hydroxymethyl-cyclopentyl]-

5(Z)-heptensäuremethylester:

4,29 g (5,49 mmol) 7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-(tert.-butyldiphenylsilyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester (Darstellung nach M. Shibasaki et al. THL 25, 1067 (1984), Bsp. 2e, J. S. Bindra, R. Bindra, Prostaglandin Synthesis, Academic Press 1977) gelöst in 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, versetzt man mit 8,7 g Tetrabutylammoniumfluorid und rührt 1,25 Stunden unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,42 g (4,46 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3640-3200, 2940, 1740-1715, 1605, 1490, 1450, 1315, 1275, 1120, 1070, 1025, 760 und 715 cm^{-1} .

Beispiel 27:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(2,4-difluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

86 mg (121 μmol) der nach Beispiel 28 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 44 mg (76 μmol , 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (KBr): 3520, 3280, 3025, 2930, 1725, 1600, 1490, 1425, 1340, 1165, 1075, 1020, 860, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 28:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-(2,4-difluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

212 mg (412 μmol) des nach Beispiel 26a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 2,4-Difluorphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 86 mg (121 μmol , 35%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3130, 2940, 1715, 1605, 1490, 1450, 1345, 1275, 1165, 1120, 970, 855, 765 und 715 cm^{-1} .

Beispiel 29:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-fluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

101 mg (147 μ mol) der nach Beispiel 30 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 38 mg (67 μ mol, 45%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (KBr): 3500, 3330, 2930, 1730, 1590, 1490, 1445, 1330, 1240, 1155, 1090, 840, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 30:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-(4-fluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

212 mg (412 μ mol) des nach Beispiel 26a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Fluorphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 101 mg (147 μ mol, 42%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3400-3120, 2940, 1715, 1595, 1495, 1450, 1340, 1270, 1155, 840, 765 und 715 cm^{-1} .

Beispiel 31:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-methylphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

86 mg (126 μ mol) der nach Beispiel 32 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 21 mg (37 μ mol, 29%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (KBr): 3600-2800, 3495, 3300, 2940, 1730, 1710, 1600, 1490, 1340, 1320, 1160, 1090, 920, 820, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 32:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-(4-methylphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester :

212 mg (412 μ mol) des nach Beispiel 26a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Methylphenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach

Aufarbeitung und Reinigung 86 mg (126 μmol , 36%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3400-3120, 2950, 1740-1710, 1605, 1490, 1450, 1270, 1160, 910, 815, 765 und 715 cm^{-1} .

Beispiel 33:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-bromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

53 mg (71 μmol) der nach Beispiel 34 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 23 mg (37 μmol , 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (KBr): 3600-2700, 3500, 3320, 2940, 1730, 1710, 1575, 1390, 1330, 1110, 1090, 1070, 920, 760, 740 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 34:

7-[(1R,2S,4R,5R)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-benzoyloxy-5-(4-bromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

212 mg (412 μmol) des nach Beispiel 26a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Bromphenylsulfonylsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 53 mg (71 μmol , 20%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3400-3120, 2950, 1715, 1575, 1490, 1455, 1275, 1165, 1010, 825, 765, 740, und 715 cm^{-1} .

Beispiel 35:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(phenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

93 mg (170 μmol) der nach Beispiel 36 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 69 mg (130 μmol , 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg.cap.): 3700-2700, 3280, 2920, 1710, 1490, 1450, 1330, 1160, 1090, 760 und 690 cm^{-1} .

Beispiel 36:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(phenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-4(Z)-

hexensäuremethylester:

193 mg (470 μ mol) des nach Beispiel 36a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von Phenylsulfonsäurechlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 93 mg (170 μ mol, 36%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 2950, 1720, 1600, 1490, 1435, 1160, 1090, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 36a:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-aminomethyl-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

Zu der Lösung von 798 mg Zinnchlorid-Dihydrat in 14 ml wasserfreiem Methanol tropft man die Lösung von 1,025 g (2,36 mmol) der nach Beispiel 36b dargestellten Verbindung in 7 ml Methanol und rührt 18 Stunden bei 23°C. Man engt ein, versetzt den Rückstand mit Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand (790 mg) setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 36b:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-azidomethyl-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

1,38 mg (2,45 mmol) der nach Beispiel 36c dargestellten Verbindung löst man in 14 ml Dimethylpropylharnstoff, versetzt mit 2,50 g Natriumazid und rührt 16 Stunden bei 40°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man verdünnt mit Diethylether, wäscht mehrfach mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 1,025 g (2,36 mmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2950, 2860, 2100, 1740, 1490, 1450, 1345, 1170, 1080, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 36c:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonyloxymethyl)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

Die Lösung von 2,1 g (5,14 mmol) der nach Beispiel 36d dargestellten Verbindung in 13,3 ml wasserfreiem Pyridin versetzt man mit 2,1 g p-Toluolsulfonsäurechlorid und rührt 16 Stunden bei 23 °C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit Wasser, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit 10%iger Schwefelsäure, anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gradientensystems aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,38 g (2,45 mmol, 48%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3060, 3030, 3005, 2945, 2870, 1735, 1605, 1490, 1450, 1360, 1245, 1190, 1175, 1095, 945, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 36d:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-hydroxymethyl-cyclopentyl]-4-(Z)-hexensäuremethylester:

12,9 g (20 mmol) 6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(tert.-butyldiphenylsilyloxy-methyl)-cyclopentyl]-4 (Z)-hexensäuremethylester (siehe PCT/DE91/00604, Bsp.78g) werden in 140 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, mit 33,4 ml einer 1 M Tetrabutylammoniumfluoridlösung in Tetrahydrofuran versetzt und 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon gerührt. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 7,25 g (17,7 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-3120, 3000, 2960, 2870, 1740, 1490, 1440, 1345, 1170, 1080, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 37:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

126 mg (220 μmol) der nach Beispiel 38 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 88 mg (163 μmol , 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg.cap.): 3420-2800, 3280, 2930, 1710, 1600, 1490, 1330, 1160, 1090, 815, 760 und

700 cm^{-1} .

Beispiel 38:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

193 mg (470 μmol) des nach Beispiel 36a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Methylphenylsulfonylchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 126 mg (220 μmol , 48%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Film): 3280, 3060, 3025, 2950, 1730, 1600, 1490, 1435, 1360, 1330, 1190, 1080, 830, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 39:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

115 mg (200 μmol) der nach Beispiel 40 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 84 mg (152 μmol , 74%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Flsg.cap.): 3600-2700, 3280, 2920, 1710, 1590, 1490, 1330, 1150, 1090, 840, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 40:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

193 mg (470 μmol) des nach Beispiel 36a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Fluorphenylsulfonylchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 115 mg (200 μmol , 43%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Film): 3280, 3060, 3025, 2950, 1730, 1595, 1490, 1435, 1335, 1290, 1235, 1160, 1090, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 41:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,4-difluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

144 mg (250 μmol) der nach Beispiel 42 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 76 mg (133 μmol , 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2700, 3300, 2920, 1710, 1600, 1485, 1430, 1340, 1275, 1170, 1075, 970, 850, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 42:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,4-difluorphenylsulfonylaminomethyl)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

193 mg (470 μmol) des nach Beispiel 36a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 2,4-Difluorphenylsulfonylchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 144 mg (250 μmol , 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 3030, 2940, 1730, 1600, 1490, 1425, 1345, 1170, 1075 1030, 860, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 43:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-bromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

213 mg (350 μmol) der nach Beispiel 44 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 178 mg (296 μmol , 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (KBr): 3600-2400, 3440, 3220, 2920, 2900, 1700, 1580, 1390, 1155, 1070, 820, 760 und 740 cm^{-1} .

Beispiel 44:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-bromphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

182 mg (460 μmol) des nach Beispiel 44a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Bromphenylsulfonylchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 213 mg (350 μmol , 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 2955, 1735, 1575, 1490, 1440, 1330, 1160, 1070, 830, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 44a:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-amino-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

Die Lösung von 2,1 g (3,91 mmol) der nach Beispiel 44b dargestellten Verbindung in Tetrahydrofuran versetzt man mit 18 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erhitzt 3 Stunden auf 50°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Methyl-tert.-butylether, wäscht mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 44b:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(trimethylsilylethoxycarbonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

Die Lösung von 2,4 g (5,7 mmol) der nach Beispiel 44c dargestellten Säure in 5,6 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 0,78 ml Triethylamin, 1,22 ml Phosphorsäurediphenylesterazid und erhitzt 2 Stunden auf 90°C. Man versetzt mit 1,7 ml 2-(Trimethylsilyl)-ethanol und rührt weitere 22 Stunden bei 90°C. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Methyl-tert.-butylether, wäscht mit 10%iger Natriumhydroxidlösung, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,10 g (3,91 mmol, 69%) der Titelverbindung als gelbliches Öl.

IR (Film): 3340, 3060, 2955, 2900, 1740, 1690, 1530, 1490, 1250, 1060, 860, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 44c:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-hydroxycarbonyl-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

Die Lösung von 1,81 g (4,42 mmol) des nach Beispiel 36d dargestellten Alkohols in 50 ml Aceton kühlt man auf -40°C, versetzt mit 2,66 ml einer standardisierten Chromschwefelsäurelösung (Jones-Reagenz), rührt 2 Stunden bei -40°C bis -15°C und zersetzt überschüssiges Oxidationsmittel durch Zugabe von Isopropanol. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an groben Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und

Ethylacetat. Isoliert werden 1,14 g (2,7 mmol, 61%) der Titelverbindung als gelbliches Öl.
IR (Film): 3600-2500, 1735, 1700, 1600, 1485, 1340, 1300, 1235, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 45:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-trifluormethylphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

90 mg (150 μmol) der nach Beispiel 46 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 63 mg (110 μmol , 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (KBr): 3600-2400, 3440, 3280, 2920, 1710, 1410, 1330, 1160, 1070 und 715 cm^{-1} .

Beispiel 46:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-trifluormethylphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

182 mg (460 μmol) des nach Beispiel 44a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 90 mg (150 μmol , 32%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 3030, 2930, 1730, 1490, 1330, 1160, 1070, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 47:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,4-difluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

1,55 mg (270 μmol) der nach Beispiel 48 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 138 mg (250 μmol , 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3720-2400, 3280, 2930, 1710, 1600, 1490, 1340, 1160, 1070, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 48:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(2,4-difluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

182 mg (460 μmol) des nach Beispiel 44a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 2,4-Difluorphenylsulfonylchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 155 mg (270 μmol , 59%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Film): 3280, 3025, 2920, 1735, 1595, 1490, 1345, 1170, 1030, 860 und 760 cm^{-1} .

Beispiel 49:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

133 mg (240 μmol) der nach Beispiel 50 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 128 mg (239 μmol , 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3600-2800, 3280, 2930, 1710, 1590, 1490, 1330, 1240, 1150, 840, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 50:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

182 mg (460 μmol) des nach Beispiel 44a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Fluorphenylsulfonylchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 133 mg (240 μmol , 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Film): 3280, 3055, 3010, 2940, 1735, 1595, 1490, 1435, 1230, 1165, 1090, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 51:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

131 mg (238 μmol) der nach Beispiel 52 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 29 mg (53 μmol , 22%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3600-2800, 3280, 2930, 1710, 1490, 1425 1330, 1155 und 760 cm^{-1} .

Beispiel 52:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-methylphenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-

hexensäuremethylester:

182 mg (460 μmol) des nach Beispiel 44a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Methylphenylsulfonylchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 131 mg (238 μmol , 51%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Film): 3280, 2940, 1735, 1590, 1450, 1425, 1380, 1155, 1095, 900, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 53:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(phenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäure:

156 mg (290 μmol) der nach Beispiel 54 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 96 mg (184 μmol , 63%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3680-2400, 3290, 2920, 2850, 1710, 1490, 1450, 1330, 1160, 1070, 910, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 54:

6-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(phenylsulfonylamino)-cyclopentyl]-4(Z)-hexensäuremethylester:

182 mg (460 μmol) des nach Beispiel 44a dargestellten Amins setzt man in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von Phenylsulfonylchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 156 mg (290 μmol , 63%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3280, 2950, 1730, 1600, 1455, 1425, 1155, 1070, 900 und 760 cm^{-1} .

Beispiel 55:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(diphenylmethoxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

88,1 mg (142 μmol) der nach Beispiel 56 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 45,8 mg (75 μmol , 53%) der Titelverbindung

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 3030, 2930, 1705, 1600, 1485, 1450, 1420, 1345, 1125, 1075, 1020, 920, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 56:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(diphenylmethoxyiminomethyl)cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

132,2 mg (188 μ mol) der nach Beispiel 57 dargestellten Verbindung löst man in 1,5 ml absolutem Ethanol, versetzt mit 4,8 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und rührt 3 Stunden bei 50°C. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Isoliert werden 88,1 mg (142 μ mol, 76%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3160, 3040, 2940, 1740, 1605, 1495, 1455, 1350, 1130, 1080, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 57:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-diphenylmethoxyiminomethyl]-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

120 mg (230 μ mol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung löst man in 1,7 ml absolutem Ethanol, versetzt mit 124,1 mg (623 μ mol) Hydroxylamindiphenylmethylether, einigen Tropfen Pyridin und rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur. Man engt ein, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mehrfach mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelrückstand erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 132,2 mg (188 μ mol, 82%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3070, 2940, 1740, 1605, 1490, 1405, 1345, 1245, 1130, 1080, 1025, 920, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 57a:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-formyl-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

399 mg (3,143 mmol) Oxalylchlorid, verdünnt mit 3,9 ml absolutem Methylenchlorid, kühlt man auf -60°C unter Argon. Zu dieser Lösung tropft man 549 mg (6,464 mmol) Dimethylsulfoxid in 3,9 ml absolutem Methylenchlorid innerhalb von 10 Minuten und rührt 10 Minuten nach. Eine Lösung von 1 g (1,921 mmol) der nach Beispiel 57b dargestellten Verbindung in 3,9 ml absolutem Methylenchlorid tropft man innerhalb von 10 Minuten zu dieser Mischung und rührt 1,25 Stunden bei -60°C nach. Man versetzt den Ansatz bei -30°C

mit 689 mg (6,808 mmol) Triethylamin, läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt 15 Minuten nach. Das Reaktionsgemisch verdünnt man mit 200 ml Ether und 10 ml Wasser, wäscht mehrfach mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 57b:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(hydroxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

Die Lösung von 9,31 g (17,8 mmol) 7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(tert.-butyldiphenylsilyloxymethyl)-cyclopentyl]-5-(Z)-heptensäuremethylester (M. Shibasaki et al., THL 25, 1067 (1984), Bsp. 2e, J.S. Bindra, R. Bindra, Prostaglandin Synthesis, Academic Press, 1977) in 235 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man mit 16,8 g Tetrabutylammoniumfluorid und rührt 15,5 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 400g Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,71 g (7,1 mmol, 49%) der Titelverbindung als farbloses Öl. IR (Film): 3600-3200, 3020, 2940, 1735, 1600, 1490, 1315, 1245, 1070, 760 und 700 cm⁻¹.

Beispiel 58:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-fluorbenzyloxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

75 mg (134 µmol) der nach Beispiel 59 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 44,2 mg (79 µmol, 61%) der Titelverbindung.

IR (Flsg.cap.): 3600-2500, 2830, 1705, 1600, 1510, 1490, 1410, 1345, 1225, 1155, 1075, 1040, 825, 760 und 700 cm⁻¹.

Beispiel 59:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-fluorbenzyloxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

125,5 mg (194 μ mol) der nach Beispiel 60 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 75 mg (134 μ mol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3140, 3010, 2940, 2870, 1735, 1605, 1510, 1440, 1350, 1225, 835, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 60:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(4-fluorbenzyloxy-iminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

120 mg (230 μ mol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 57 unter Verwendung von Hydroxylamin-4-fluorbenzylether um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 125,3 mg (194 μ mol, 84%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2940, 2870, 1740, 1605, 1510, 1440, 1225, 1155, 1130, 1030, 825, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 61:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(cyclohexylmethoxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

60,1 mg (109 μ mol) der nach Beispiel 62 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 43,5 mg (81 μ mol, 74%) der Titelverbindung.

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 2920, 2850, 1710, 1490, 1450, 1410, 1345, 1125, 1080, 1035, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 62:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(cyclohexylmethoxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

115,6 mg (183 μ mol) der nach Beispiel 60 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 60,1 mg (109 μ mol, 59%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3200, 2930, 2860, 1740, 1490, 1455, 1350, 1220, 1175, 1080, 1040, 765

und 700 cm⁻¹.

Beispiel 63:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(cyclohexylmethoxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

120 mg (230 µmol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 57 unter Verwendung von Hydroxylamin-(cyclohexylmethyl)-ether um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 124,6 mg (196 µmol, 86%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2930, 2855, 1740, 1450, 1350, 1130, 1080, 1030, 765 und 700 cm⁻¹.

Beispiel 64:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(benzyloxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

65,6 mg (121 µmol) der nach Beispiel 65 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 50,3 mg (96 µmol, 79%) der Titelverbindung.

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 3030, 2930, 1705, 1490, 1455, 1410, 1395, 1125, 1075, 1040, 915, 760, 735 und 700 cm⁻¹.

Beispiel 65:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(benzyloxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

108,3 mg (173 µmol) der nach Beispiel 66 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 65,6 mg (121 µmol, 70%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3140, 3030, 2935, 2885, 1735, 1490, 1455, 1440, 1350, 1215, 1125, 1075, 760 und 700 cm⁻¹.

Beispiel 66:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(benzyloxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

100 mg (191 μmol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 57 unter Verwendung von Hydroxylaminbenzylether um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 108,3 mg (173 μmol , 90%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2940, 2870, 1740, 1605, 1510, 1440, 1350, 1225, 1030, 835, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 67:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-trifluormethylbenzyloxyimino-methyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

61,3 mg (100 μmol) der nach Beispiel 68 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 46,4 mg (78 μmol , 78%) der Titelverbindung.

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 2930, 1710, 1490, 1415, 1325, 1165, 1125, 1065, 1030, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 68:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-trifluormethylbenzyloxyimino-methyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

108,5 mg (156 μmol) der nach Beispiel 69 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 61,3 mg (100 μmol , 64,3%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3200, 3010, 2940, 2870, 1735, 1605, 1510, 1490, 1350, 1225, 1010, 825, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 69:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(4-trifluormethylbenzyloxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

100 mg (191 μmol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 57 unter Verwendung von Hydroxylamin-4-trifluormethylbenzylether um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 108,5 mg (156 μmol , 81%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2940, 2870, 1740, 1620, 1490, 1440, 1325, 1165, 1125, 1065, 820, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 70:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(1-naphthylmethoxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

84,7 mg (143 μ mol) der nach Beispiel 71 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 57,7 mg (100 μ mol, 70%) der Titelverbindung.

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 3400, 3070, 3030, 3010, 1705, 1600, 1510, 1490, 1410, 1385, 1345, 1235, 1125, 1070, 915, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 71:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(1-naphthylmethoxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

124,1 mg (189 μ mol) der nach Beispiel 72 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 84,7 mg (143 μ mol, 78%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3660-3120, 3010, 2935, 2870, 1735, 1600, 1515, 1490, 1435, 1375, 1345, 1220, 1170, 1080, 1010, 800, 795, 780, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 72:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(1-naphthylmethoxyiminomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

100 mg (191 μ mol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 57 unter Verwendung von Hydroxylamin-1-(naphthylmethyl)ether um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 124,1 mg (183 μ mol, 96%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2940, 2870, 1640, 1605, 1510, 1440, 1350, 1235, 1040, 835, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 73:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(ω -phenylsemicarbazonomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

48,2 mg (85 μ mol) der nach Beispiel 74 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie

zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 26,5 mg (48 μ mol, 56%) der Titelverbindung.

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 3370, 2930, 1710-1630, 1590, 1540, 1450, 1235, 1135, 1100, 1075, 760 und 695 cm^{-1} .

Beispiel 74:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(ω -phenylsemicarbazonomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

101,4 mg (155 μ mol) der nach Beispiel 75 dargestellten Verbindung löst man in 3 ml eines Gemisches aus Eisessig, Wasser und Tetrahydrofuran und rührt 22 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand viermal mit Toluol versetzt und jeweils trocken gezogen. Nach Chromatographie erhält man 65,5 mg (115 μ mol, 74%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-2700, 3380, 2940, 1735, 1680-1660, 1595, 1535, 1500, 1315, 1230, 1125, 760 und 695 cm^{-1} .

Beispiel 75:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(ω -phenylsemicarbazonomethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

200 mg (384 μ mol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 57 unter Verwendung von ω -Phenylsemicarbazid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 187,7 mg (287 μ mol, 75%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2800, 3380, 3210, 2950, 1740, 1695, 1600, 1535, 1500, 1360, 1320, 1225, 1135, 1035, 1025, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 76:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

24,6 mg (46 μ mol) der nach Beispiel 77 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 23,4 mg (45 μ mol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2300, 2930, 2860, 1710, 1490, 1410, 1345, 1240, 1175, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 77:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

83,8 mg (135 μ mol) der nach Beispiel 78 dargestellten Verbindung (II, polarer Fleck) setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 24,6 mg (46 μ mol, 34%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3100, 2930, 2860, 1740, 1490, 1435, 1345, 1075, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 78:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-hydroxy-5(Z),-13(E)-prostadiensäuremethylester(I) und

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-hydroxy-5(Z),-13(E)-prostadiensäuremethylester(II):

1,15 g (1,858 mmol) der nach Beispiel 79 dargestellten Verbindung löst man in 21 ml wasserfreiem Methanol, kühlt auf -40°C und versetzt portionsweise mit 444 mg (11,728 mmol) Natriumborhydrid. Man rührt bei -40°C 50 Minuten nach, tropft 0,94 ml Eisessig zu und zieht das Methanol ab. Den Rückstand nimmt man in Methylenchlorid auf, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 468,9 mg (758 μ mol, 41%) der Titelverbindung I (unpolarer Fleck) und 424,6 mg (687 μ mol, 37%) der Titelverbindung II (polarer Fleck) als farblose Öle.

IR (Film), I: 3700-3120, 2940, 2865, 1740, 1490, 1440, 1350, 1135, 1075, 1030, 975, 760 und 700 cm^{-1} .

IR (Film), II: 3700-3160, 2935, 2860, 1740, 1490, 1440, 1350, 1205, 1135, 1025, 975, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 79:

(8R,9S,11R,12R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-oxo-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

Zu einer Suspension von 210 mg (4,371 mmol) 50 %igem Natriumhydrid in 25 ml Dimethoxyethan tropft man bei Raumtemperatur unter einer Atmosphäre aus Argon 979,5 mg (4,408 mmol) (2-Oxoheptyl)-phosphonsäuredimethylester, gelöst in 13 ml Dimethoxyethan.

Man fügt 187,5 mg (4,408 mmol) getrocknetes Lithiumchlorid zu und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Nach dem Kühlen der Suspension auf -20° , tropft man 2 g (3,841 mmol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung, gelöst in Dimethoxyethan, zu und rührt anschließend 2 Stunden bei -20°C und 21 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt auf -10°C , tropft 0,44 ml Eisessig zu, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ether. Die organischen Phasen werden mehrfach mit 4 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 1,16 g (1,86 mmol, 49 %) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR(Film): 2940, 2870, 1740, 1695, 1675, 1630, 1490, 1440, 1350, 1205, 1135, 1035, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 80:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

14 mg (26 μmol) der nach Beispiel 81 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 13,3 mg (25 μmol , 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3200, 3500, 3360, 2930, 2860, 1710, 1675, 1490, 1410, 1345, 1270, 1050, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 81:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

86,4 mg (139 μmol) der nach Beispiel 78 dargestellten Verbindung (I, unpolarer Fleck) setzt man in Analogie zu Beispiel 56 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 14 mg (26 μmol , 19%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3100, 2925, 2860, 1740, 1485, 1435, 1340, 1075, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 82:

(8R,9S,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-hydroxy-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

58,2 mg (77 μmol) der nach Beispiel 83 dargestellten Verbindung löst man in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, versetzt mit 292 mg Tetrabutylammoniumfluorid und rührt 17 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Verdünnen mit Ether wäscht man mit gesättigter

Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und rotiert das Lösungsmittel an. Man reinigt durch Chromatographie an Kieselgel. Isoliert werden 14,4 mg (28 μ mol, 37%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2300, 2930, 2860, 1710, 1490, 1455, 1410, 1340, 1240, 1075, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 83:

(8R,9S,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

74,1 mg (80 μ mol) der nach Beispiel 84 dargestellten Verbindung löst man in 0,7 ml Dimethoxyethan, versetzt mit 53,5 mg Zinkstaub, 62,1 mg Natriumjodid und 0,04 ml Wasser und erhitzt 16,5 Stunden am Rückfluß. Man filtriert das Reaktionsgemisch, verdünnt mit Ether, schüttelt mit verdünnter Natriumthiosulfatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung. Den nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand chromatographiert man an Kieselgel. Isoliert werden 58,3 mg (77 μ mol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2960, 2940, 2860, 1740, 1490, 1430, 1235, 1110, 1070, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 84:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(4-methylphenylsulfonyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

241 mg (312 μ mol) der nach Beispiel 85 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 14c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 138,5 mg (149 μ mol, 48%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2930, 2860, 1740, 1600, 1430, 1360, 1175, 1010, 925, 825, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 85:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

425,3 mg (496 μ mol) der nach Beispiel 86 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 241 mg (312 μ mol, 63%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3180, 2930, 2860, 1740, 1595, 1425, 1360, 1015, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 86:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

329,1 mg (532 μ mol) der nach Beispiel 78 dargestellten Verbindung (II, polarer Fleck) löst man in 2,1 ml wasserfreiem Dimethylformamid, versetzt mit 0,351 ml (1,349 μ mol) tert.-Butyldiphenylsilylchlorid und 181 mg (2,660 mmol) Imidazol und rührt 2,5 Stunden bei Raumtemperatur. Man verdünnt mit Ether, wäscht mehrfach mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. Nach Chromatographie an Kieselgel isoliert man 439,1 mg (512 μ mol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2940, 2855, 1740, 1600, 1430, 1360, 1010, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 87:

(8R,9S,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-hydroxy-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

63,2 mg (83 μ mol) der nach Beispiel 88 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 82 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 13,4 mg (26 μ mol, 32%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap): 3600-2400, 2930, 2860, 1710, 1490, 1460, 1410, 1390, 1240, 1135, 1070, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 88:

(8R,9S,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

80,4 mg (86 μ mol) der nach Beispiel 89 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 83 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 63,2 mg (83 μ mol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2960, 2935, 2860, 1740, 1490, 1465, 1430, 1245, 1110, 1075, 825, 760, 740 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 89:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(4-methylphenylsulfonyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

206,4 mg (267 μmol) der nach Beispiel 90 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 14c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 139,9 mg (148 μmol , 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2935, 2860, 1740, 1595, 1430, 1360, 1175, 1010, 925, 825, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 90:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

490,7 mg (572 μmol) der nach Beispiel 91 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 206,4 mg (267 μmol , 47%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3200, 2925, 2860, 1735, 1595, 1360, 1015, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 91:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

370 mg (598 μmol) der nach Beispiel 78 dargestellten Verbindung (I, unpolarer Fleck) setzt man in Analogie zu Beispiel 86 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 501,9 mg (585 μmol , 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3000, 2930, 2860, 1740, 1490, 1430, 1350, 1010, 1075, 1020, 975, 820, 760, 740 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 92:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanor-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

43,1 mg (79 μmol) der nach Beispiel 93 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 31,6 mg (59 μmol , 75%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2300, 2920, 2850, 1710, 1490, 1450, 1410, 1345, 1075, 1010, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 93:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

82,3 mg (130 μ mol) der nach Beispiel 94 dargestellten Verbindung (II, polarer Fleck) setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 43,1 mg (79 μ mol, 60%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3100, 2830, 2750, 1740, 1490, 1450, 1345, 1215, 1170, 1075, 1010, 975, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 94:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-tetrahydropyranyloxy-15-hydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester (I) und (8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-tetrahydropyranyloxy-15-hydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester (II):

1,467 g (2,332 mmol) der nach Beispiel 95 dargestellten Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 78 umgesetzt. Isoliert werden 487,2 mg (773 μ mol, 33%) der Titelverbindung I (unpolarer Fleck) und 461,5 mg (732 μ mol, 32%) der Titelverbindung II (polarer Fleck).

IR (Film), I: 3700-3200, 2930, 2860, 1740, 1490, 1450, 1350, 1245, 1200, 1135, 1075, 1025, 975, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 95:

(8R,9S,11R,12R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-oxo-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

2 g (3,841 mmol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 79 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,467 g (2,332 mmol, 61%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2940, 2860, 1740, 1695, 1670, 1630, 1450, 1350, 1250, 1205, 1135, 1080, 1035, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 96:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

27,5 mg (50 μ mol) der nach Beispiel 97 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie

zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 26,1 mg (490 μ mol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2200, 2920, 2850, 1720, 1490, 1450, 1410, 1345, 1250, 1075, 1020, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 97:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19, 20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

84,5 mg (134 μ mol) der nach Beispiel 94 dargestellten Verbindung (I, unpolarer Fleck) setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 27,5 mg (50 μ mol, 38%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3680-3100, 2825, 2750, 1740, 1490, 1445, 1345, 1215, 1070, 975, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 98:

(8R,9S,11S,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19, 20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

45,5 mg (83 μ mol) der nach Beispiel 99 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung 35,2 mg (66 μ mol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2300, 2920, 2850, 1710, 1490, 1450, 1240, 1060, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 99:

(8R,9S,11S,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19, 20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

105,6 mg (134 μ mol) der nach Beispiel 100 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 57b um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 45,5 mg (83 μ mol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3120, 2930, 2850, 1735, 1490, 1450, 1215, 1170, 1010, 975, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 100:

(8R,9S,11S,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-

15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanor-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

187,1 mg (199 μ mol) der nach Beispiel 101 dargestellten Verbindung löst man in 5,5 ml wasserfreiem Dimethylformamid, versetzt mit 248,7 mg (2,922 mmol) Kaliumnitrit und rührt 18 Stunden bei 85°C. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und Methylenchlorid verdünnt und die organischen Phasen mehrfach mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat, Abzug des Lösungsmittels und Chromatographie des Rückstandes verbleiben 105,6 mg (134 μ mol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3130, 2925, 2850, 1735, 1490, 1455, 1175, 1010, 925, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 101:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(4-methylphenylsulfonyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanor-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

270,4 mg (344 μ mol) der nach Beispiel 102 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 14c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 298 mg (318 μ mol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3120-2860, 2930, 2860, 1740, 1600, 1490, 1450, 1430, 1260, 1175, 1120, 925, 820, 740 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 102:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanor-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

486,3 mg (559 μ mol) der nach Beispiel 103 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 270,4 mg (344 μ mol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3680-3120, 2925, 2840, 1740, 1485, 1455, 1175, 1020, 930, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 103:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanor-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

368,2 mg (598 μ mol) der nach Beispiel 94 dargestellten Verbindung (II, polarer Fleck) setzt man in Analogie zu Beispiel 86 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 498,4 mg (573 μ mol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2930, 2860, 1740, 1485, 1460, 1440, 1360, 1160, 1110, 830, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 104:

(8R,9S,11S,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

19,6 mg (36 μ mol) der nach Beispiel 105 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung 17,5 mg (33 μ mol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2200, 2920, 2850, 1710, 1485, 1450, 1240, 1065, 1010, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 105:

(8R,9S,11S,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

45,1 mg (57 μ mol) der nach Beispiel 106 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 57b um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 19,6 mg (36 μ mol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3680-3120, 2925, 2850, 1740, 1490, 1450, 1220, 1180, 975, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 106:

(8R,9S,11S,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanor-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

167,6 mg (178 μ mol) der nach Beispiel 107 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 100 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 45,1 mg (57 μ mol, 32%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3120, 2930, 2850, 1740, 1490, 1455, 1175, 1020, 930, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 107:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(4-methylphenylsulfonyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanor-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

264,2 mg (336 μ mol) der nach Beispiel 108 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 14c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 261,9 mg (278 μ mol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3100-2760, 2930, 2860, 1740, 1715, 1600, 1490, 1450, 1430, 1360, 1220, 1175, 1100, 820, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 108:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanor-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

507,7 mg (584 μ mol) der nach Beispiel 109 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 264,2 mg (336 μ mol, 58%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3680-3120, 2930, 2840, 1735, 1485, 1460, 1220, 1175, 1100, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 109:

(8R,9S,11R,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanor-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

392,1 mg (621 μ mol) der nach Beispiel 94 dargestellten Verbindung (I, unpolarer Fleck) setzt man in Analogie zu Beispiel 86 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung

520,9 mg (599 μ mol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2930, 2860, 1735, 1485, 1455, 1440, 1355, 1110, 830, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 110:

(8R,9S,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-hydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

86,9 mg (113 μ mol) der nach Beispiel 111 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 82 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 19,5 mg (38 μ mol, 33%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2300, 3010, 2920, 2850, 1705, 1490, 1450, 1410, 1390, 1345, 1310, 1175, 1020, 1010, 760 und 695 cm^{-1} .

Beispiel 111:

(8R,9S,12R,15S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

110,9 mg (118 μ mol) der nach Beispiel 101 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 83 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 86,9 mg (113 μ mol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2930, 2860, 1740, 1490, 1450, 1430, 1240, 1110, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 112:

(8R,9S,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-hydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäure:

76,4 mg (99 μ mol) der nach Beispiel 113 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 82 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 23,2 mg (45 μ mol, 45%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 2920, 2850, 1710, 1490, 1450, 1345, 1235, 1120, 1080, 1010, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 113:

(8R,9S,12R,15R)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanon-5(Z),13(E)-prostadiensäuremethylester:

94,3 mg (100 μ mol) der nach Beispiel 107 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 83 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 76,4 mg (99 μ mol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2930, 2860, 1740, 1490, 1450, 1430, 1365, 1115, 1070, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 114:

(8R,9S,11R,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säure:

56,4 mg (101 μ mol) der nach Beispiel 115 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung 34,9 mg (64 μ mol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 2970, 2930, 1705, 1485, 1455, 1410, 1340, 1240, 1125, 1075, 1010, 970, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 115:

(8R,9S,11R,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

104,7 mg (163 μ mol) der nach Beispiel 116 dargestellten Verbindung (II, polarer Fleck) setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 65 mg (116 μ mol, 71%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3120, 2980, 2940, 1740, 1490, 1455, 1440, 1220, 1175, 1130, 1080, 1015, 975, 770 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 116:

(8R,9S,11R,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-(11-tetrahydropyranyloxy)-15-hydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester (I) und
(8R,9S,11R,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-(11-tetrahydropyranyloxy)-15-hydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester (II):

1,85 g (2,887 mmol) der nach Beispiel 117 dargestellten Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 78 umgesetzt. Isoliert werden 852,9 mg (1,32 mmol, 46%) der Titelverbindung I (unpolarer Fleck) und 663 mg (1,03 mmol, 36%) der Titelverbindung II (polarer Fleck).

IR (Film), I: 3680-3200, 2940, 2880, 1740, 1490, 1455, 1440, 1360, 1240, 1140, 1080, 1025, 765 und 700 cm^{-1} .

IR (Film), II: 3680-3200, 2880, 1740, 1490, 1455, 1440, 1215, 1130, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 117:

(8R,9S,11R,12R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-(11-tetrahydropyranyloxy-15-oxo-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

2 g (3,841 mmol) der nach Beispiel 57a dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 79 unter Verwendung des entsprechenden Phosphonats um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,857 g (2,887 mmol, 75%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2940, 2880, 1740, 1695, 1670, 1630, 1490, 1455, 1440, 1375, 1360, 1245, 1135, 1075, 1035, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 118:

(8R,9S,11R,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-16,21-dimethyl-5(Z), 13(E)-prostadien-18-in-säure:

76,64 mg (137 μmol) der nach Beispiel 119 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung 67,3 mg (122 μmol , 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 3380, 2970, 2920, 1705, 1490, 1450, 1410, 1370, 1345, 1240, 1050, 1015, 965, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 119:

(8R,9S,11R,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-16,21-dimethyl-5(Z), 13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

114,5 g (178 μmol) der nach Beispiel 116 dargestellten Verbindung (I, unpolarer Fleck) wird in Analogie zu Beispiel 56 umgesetzt. Isoliert werden nach Aufarbeitung und Reinigung 86,4 mg (86,4 μmol , 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3120, 2970, 2940, 1740, 1490, 1455, 1440, 1350, 1250, 1215, 1075, 975, 835, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 120:

(8R,9S,11S,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-16,21-dimethyl-5(Z), 13(E)-prostadien-18-in-säure:

76,9 mg (137 μ mol) der nach Beispiel 121 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung 53 mg (96 μ mol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3600-2800, 2970, 2940, 1710, 1485, 1410, 1340, 1125, 1060, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 121:

(8R,9S,11S,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

185,5 mg (232 μ mol) der nach Beispiel 122 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 36d um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 87,1 mg (156 μ mol, 67%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3660-3100, 2970, 2930, 1735, 1490, 1455, 1435, 1240, 1220, 1120, 1015, 980, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 122:

(8R,9S,11S,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

313,4 mg (332 μ mol) der nach Beispiel 123 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 100 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 196 mg (246 μ mol, 75%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3620-3200, 2960, 2930, 2860, 1740, 1490, 1430, 1245, 1120, 1060, 825, 765, 745 und 705 cm^{-1} .

Beispiel 123:

(8R,9S,11R,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(4-methylphenylsulfonyloxy)-15-(tert.butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

377,7 mg (474 μ mol) der nach Beispiel 124 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 14c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 420,5 mg (442 μ mol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2960, 2930, 2860, 1735, 1600, 1490, 1430, 1360, 1220, 1175, 1110, 825, 765, 740 und 705 cm^{-1} .

Beispiel 124:

(8R,9S,11R,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

725,7 mg (823 μ mol) der nach Beispiel 125 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 388,2 mg (489 μ mol, 59%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3630-3200, 2960, 2930, 2860, 1710, 1490, 1460, 1110, 1060, 975, 825, 760, 740 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 125:

(8R,9S,11R,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

558,3 mg (868 μ mol) der nach Beispiel 116 (II, polarer Fleck) dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 86 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 740,1 mg (840 μ mol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2960, 2930, 2860, 1740, 1590, 1430, 1360, 1110, 1080, 1030, 820, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 126:

(8R,9S,11S,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säure:

65,1 mg (116 μ mol) der nach Beispiel 127 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 22,2 mg (41 μ mol, 35%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2500, 2970, 2930, 1710, 1490, 1450, 1405, 1345, 1320, 1240, 1115, 1065, 1010, 970, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 127:

(8R,9S,11S,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11,15-dihydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

168,1 mg (211 μ mol) der nach Beispiel 128 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 36d um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 76,4 mg (119 μ mol, 65%)

der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3660-3120, 2970, 2930, 1735, 1490, 1455, 1435, 1320, 1215, 1120, 1070, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 128:

(8R,9S,11S,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

309,9 mg (326 μmol) der nach Beispiel 129 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 100 um und isoliert nach Aufarbeitung 178 mg (223 μmol , 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3640-3200, 2960, 2930, 2860, 1740, 1490, 1460, 1430, 1375, 1245, 1110, 825, 765, 740 und 705 cm^{-1} .

Beispiel 129:

(8R,9S,11R,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(4-methylphenylsulfonyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

363,2 mg (465 μmol) der nach Beispiel 130 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 14c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 425,3 mg (447 μmol , 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2960, 2930, 2860, 1740, 1715, 1600, 1490, 1430, 1360, 1190, 1175, 1110, 925, 820, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 130:

(8R,9S,11R,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-hydroxy-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

657,3 mg (746 μmol) der nach Beispiel 131 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 373,3 mg (468 μmol , 63%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3630-3220, 2960, 2930, 1740, 1485, 1430, 1110, 1070, 975, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 131:

(8R,9S,11R,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-11-(tetrahydropyranyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

500 mg (778 μmol) der nach Beispiel 116 (I, unpolarer Fleck) dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 86 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 670,9 mg (762 μmol , 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 2960, 2930, 2870, 2860, 1740, 1585, 1470, 1430, 1350, 1110, 1075, 1025, 755 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 132:

(8R,9S,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-hydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säure:

30,1 mg (55 μmol) der nach Beispiel 133 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 17,6 mg (33 μmol , 60%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Flsg. cap.): 3600-2700, 2960, 2930, 2870, 1710, 1490, 1455, 1410, 1345, 1240, 1125, 1075, 1010, 975, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 133:

(8R,9S,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-hydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

75,8 mg (97 μmol) der nach Beispiel 134 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 36d um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 30,1 mg (55 μmol , 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3680-3160, 2960, 2930, 1735, 1490, 1460, 1430, 1365, 1120, 825, 755 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 134:

(8R,9S,12R,15S,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

107,1 mg (112 μmol) der nach Beispiel 123 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 83 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 75,8 mg (97 μmol , 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 2960, 2930, 2860, 1735, 1480, 1455, 1440, 1360, 1110, 1055, 970, 760, 740 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 135:

(8R,9S,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-hydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säure:

37,3 mg (68 μ mol) der nach Beispiel 136 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 25,8 mg (47 μ mol, 71%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3700-2400, 2960, 2930, 2870, 1710, 1490, 1455, 1410, 1340, 1240, 1075, 1010, 970, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 136:

(8R,9S,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-hydroxy-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

90,1 mg (115 μ mol) der nach Beispiel 137 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 36d um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 37,3 mg (68 μ mol, 60%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3100, 2960, 2930, 2860, 1740, 1490, 1460, 1430, 1365, 1115, 1075, 975, 825, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 137:

(8R,9S,12R,15R,16S)-9-(4-Phenylbenzyloxy)-15-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-16,21-dimethyl-5(Z),13(E)-prostadien-18-in-säuremethylester:

115,4 mg (121 μ mol) der nach Beispiel 129 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 83 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 90,1 mg (115 μ mol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2955, 2930, 2855, 1735, 1485, 1455, 1440, 1360, 1110, 1060, 970, 825, 760, 740 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 138:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-fluorbenzyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

62,7 mg (114 μ mol) der nach Beispiel 139 dargestellten Verbindung verseift man in

Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 35,9 mg (68 μ mol, 59%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3680-2200, 3030, 3000, 2920, 2860, 1710, 1600, 1510, 1490, 1410, 1350, 1220, 1100, 820, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 139:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-fluorbenzyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

403,9 mg (640 μ mol) der nach Beispiel 140 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 309,7 mg (567 μ mol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3680-3200, 2980, 2890, 1735, 1590, 1490, 1210, 1125, 1110, 1020, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 140:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(4-fluorbenzyloxy-methyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

500 mg (956 μmol) der nach Beispiel 57b dargestellten Verbindung löst man in 0,58 ml 4-Fluorbenzylbromid, versetzt mit 0,95 ml 50%iger Kaliumhydroxydlösung und 44 mg Tetabutylammoniumhydrogensulfat und rührt stark 21 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Ansäuern mit 10%iger Zitronensäure verdünnt man mit Ether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Man erhält 411,9 mg (653 μmol , 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2950, 2870, 1735, 1600, 1510, 1490, 1455, 1440, 1360, 1205, 1020, 975, 820, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 141:

7-[(1R,2S,4S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-fluorbenzyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

55,7 mg (102 μmol) der nach Beispiel 142 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 34,7 mg (65 μmol , 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3680-2200, 3030, 2930, 2870, 1735, 1600, 1510, 1220, 1100, 830, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 142:

7-[(1R,2S,4S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-fluorbenzyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

160,4 mg (229 μmol) der nach Beispiel 143 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 100 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 55,7 mg (102 μmol , 45%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3700-3180, 2960, 2890, 1740, 1600, 1480, 1380, 1210, 1130, 1110, 1020, 890, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 143:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(4-methylphenylsulfonyloxy)-5-(4-fluorbenzyl-

oxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

247 mg (452 μ mol) der nach Beispiel 139 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 14c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 260,9 mg (372 μ mol, 82%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2940, 2860, 1735, 1605, 1520, 1490, 1440, 1360, 1245, 1230, 1175, 1095, 830, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 144:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorbenzyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

65,7 mg (123 μ mol) der nach Beispiel 145 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 41 mg (80 μ mol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Flsg. cap.): 3680-2400, 3040, 3010, 2940, 2860, 1710, 1600, 1510, 1410, 1220, 1080, 825, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 145:

7-[(1R,2S,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-5-(4-fluorbenzyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

100,5 mg (143 μ mol) der nach Beispiel 143 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 83 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 65,7 mg (123 μ mol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2940, 2860, 1740, 1610, 1490, 1450, 1440, 1360, 1210, 1025, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 146:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-cyanobenzyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäure:

80 mg (144 μ mol) der nach Beispiel 147 dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1 und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 41,5 mg (77 μ mol, 53%) der Titelverbindung.

IR (Flsg. cap.): 3680-2400, 3030, 3000, 2910, 2860, 2230, 1710, 1610, 1490, 1410, 1250, 1100, 820, 760 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 147:

7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-hydroxy-5-(4-cyanobenzyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

130,6 mg (206 μ mol) der nach Beispiel 148 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 56 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 80 mg (144 μ mol, 70%) der Titelverbindung.

IR (Film): 3700-3200, 2950, 2880, 2215, 1740, 1610, 1490, 1455, 1370, 1210, 1025, 765 und 700 cm^{-1} .

Beispiel 148:

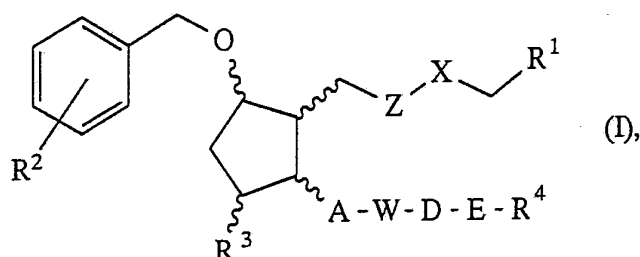
7-[(1R,2S,4R,5S)-2-(4-Phenylbenzyloxy)-4-(tetrahydropyranyloxy)-5-(4-cyanobenzyloxymethyl)-cyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester:

159,3 mg (304 μ mol) der nach Beispiel 57b dargestellten Verbindung löst man in 0,5 ml Toluol, versetzt mit 299,4 mg (1,52 mmol) 4-Cyanobenzylbromid, 0,3 ml 50%iger Kaliumhydroxydlösung und 13,7 mg Tetabutylammoniumhydrogensulfat und rührt stark 19,5 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Ansäuern mit 10%iger Zitronensäure verdünnt man mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Man erhält 130,6 mg (206 μ mol, 67%) der Titelverbindung.

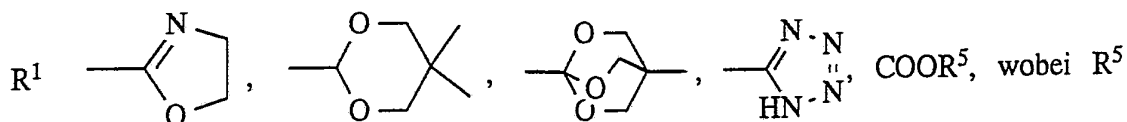
IR (Film): 2950, 2870, 2215, 1735, 1615, 1490, 1455, 1440, 1360, 1205, 1130, 1110, 1020, 975, 820, 765 und 700 cm^{-1} .

Patentansprüche:

1. Cyclopentanetherderivate der Formel I,



worin

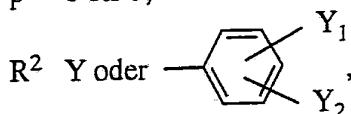


Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Halogen, Phenyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Di- $(C_1$ - $C_4)$ -alkylamino substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, C_7 - C_{16} -Aralkyl, durch Y substituiertes Phenacyl oder C_6 - C_{12} -Aryl oder einen 5- oder 6- gliedrigen heterocyclischen Rest mit wenigstens einem N-, O- oder S-Atom bedeuten kann, oder $-CONHR^7$ mit R^7 in der Bedeutung Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkanoyl oder C_1 - C_{10} -Alkansulfonyl sein kann,

Z eine Direktbindung, (Z)- $CH=CH-$, (E)- $CH=CH-$, $-C\equiv C-$,

X $-(CH_2)_p-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$,

p 0 bis 5,



R^3 Wasserstoff, F, R^6 oder OR^6 ,

A eine Direktbindung, (Z)- $CH=CH-$, (E)- $CH=CH-$, $-C\equiv C-$,

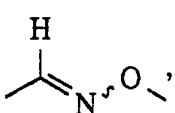
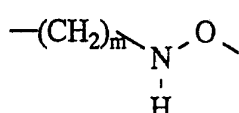
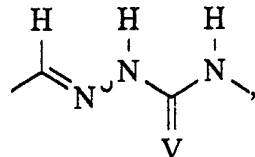
W eine Direktbindung, eine $-[(CH_2)_n-V]_q$ -Gruppe oder eine $-(CH_2)_n-V-(CH_2)_q-V$ -Gruppe, eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, eine freie oder funktionell abgewandelte -Gruppe, wobei die Hydroxygruppe jeweils α - oder β -ständig sein kann,

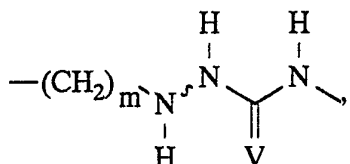
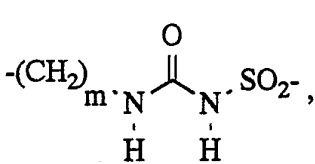
q 1 oder 2,

n 0 bis 2,

D eine Direktbindung, eine geradkettige gesättigte Alkylengruppe mit 1-5 C-Atomen,

eine verzweigte gesättigte Alkylengruppe oder eine geradkettige oder verzweigte ungesättigte Alkylengruppe mit 2-5 C-Atomen, die gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert

sein können, $-(CH_2)_m-NH-SO_2-$, , , ,

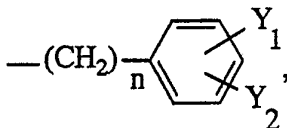
, ,

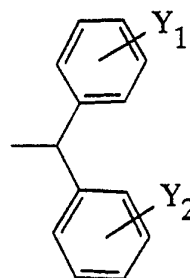
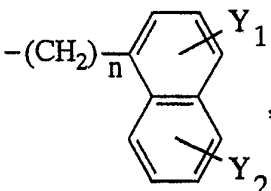
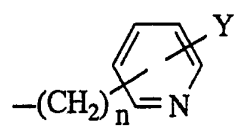
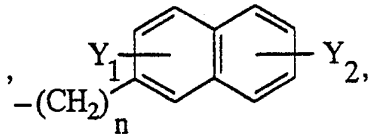
m 0 bis 2

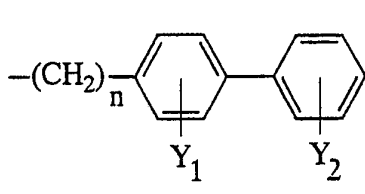
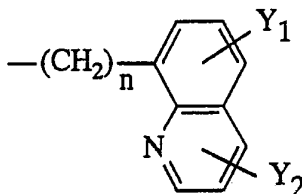
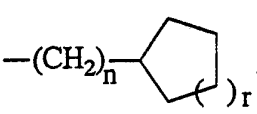
V ein O- oder S-Atom,

E eine Direktbindung, $-C\equiv C-$ oder $-CH=CR^8-$, wobei R^8 Wasserstoff, C_1 - C_5 -Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl,

AW, DE unabhängig voneinander eine Direktbindung,

R^4 durch Y substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, ,

, , , ,

, , ,

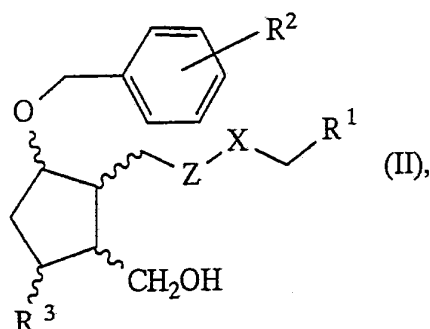
r 1 oder 2,

Y_1 und Y_2 gleich oder verschieden sind und Y bedeuten,

Y Wasserstoff, Halogen, CN, N_3 , CF_3 , OR^6 , NO_2 , $-CH_2-OR^6$, $COOR^6$ oder C_1 - C_{10} -Alkyl, R^6 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, durch Halogen substituiertes C_6 - C_{12} -Aryl oder C_7 - C_{16} -Aralkyl sein kann und, falls R^5 Wasserstoff bedeutet, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie die α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrate, sowie die mit Liposomen verkapselten Verbindungen der Formel I bedeuten.

2. Arzneimittel bestehend aus einer oder mehreren Verbindungen des Anspruchs 1 und üblichen Hilfs-, Träger- und Zusatzstoffen.

3. Verfahren zur Herstellung von Cyclopentanether-Derivaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Hydroxy-Verbindung der Formel II



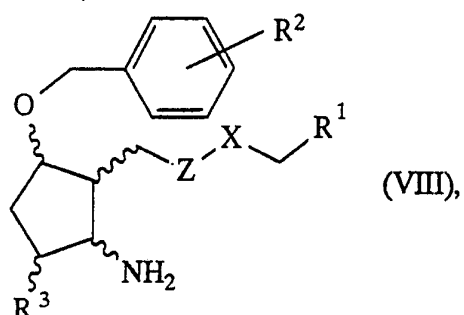
worin R^1 , R^2 , R^3 , X und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^1 eine $-\text{COOR}^5$ -Estergruppe mit R^5 in der mit Ausnahme von Wasserstoff oben angegebenen Bedeutung darstellt, mit einer Halogenverbindung der Formel Hal-W-R^4 (III), worin Hal, W und R^4 die oben genannten Bedeutungen haben oder nach Oxidation mit Oxalylchlorid-

/DMSO mit einem Dimethylphosphonat der Formel V $(\text{H}_3\text{CO})_2\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{D-E-R}^4$ (V),

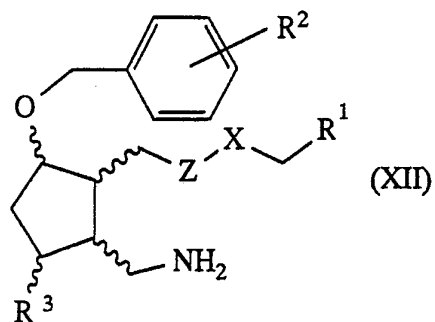
worin D, E und R^4 die oben genannte Bedeutung haben, in Gegenwart von Natriumhydrid oder Natriumhydrid/Brom umgesetzt und anschliessend reduziert und gegebenenfalls Bromwasserstoff abspaltet oder das Oxidationsprodukt aus II und Oxalylchlorid/DMSO

mit einem Amin der Formel $\text{H}_2\text{N-O-R}^4$ (X) oder $\text{H}_2\text{N-N}(\text{H})\text{C}(=\text{V})\text{N}(\text{H})\text{R}^4$ (XI), worin R^4

die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt oder nach Oxidation und Umsetzung mit Phosphorsäurediphenylesterazid, 2-(Trimethylsilyl)-ethanol und Tetrabutylammonium-fluorid das intermediäre Amin der Formel VIII



mit einer Verbindung der Formel $\text{Hal-SO}_2\text{-R}^4$ (IX), worin Hal und R^4 die oben genannte Bedeutung hat, oder nach Tosylatbildung, Substitution durch Azid und Reduktion das intermediäre Amin der Formel XII



mit einer Verbindung der Formel $\text{Hal-SO}_2\text{-R}^4$ (IX), worin Hal und R^4 die oben genannte Bedeutung hat umgesetzt und die erhaltenen Ester verseift, in Salze überführt, in Cyclo-dextrinclathrate umwandelt oder mit Liposomen verkapselt.