



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

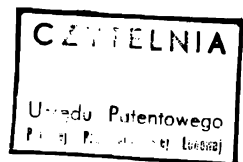
Zgłoszono: 08.12.73 (P. 167156)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.75

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1979

Int. Cl.²
C07C 177/00



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych 15-podstawionych- ω - -pentanorprostaglandyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych analogów naturalnych prostaglandyn, w szczególności nowych 15-podstawionych ω -pentanorprostaglandyn.

Prostaglandyny są nienasyconymi kwasami tłuszczowymi zawierającymi 20 atomów węgla w łańcuchu i wykazują różnorodne działanie fizjologiczne. Np. prostaglandyny serii E są czynnikami rozszerzającymi naczynia krwionośne (Bergstrom i wsp., Acta Physiol. Scand. 64, 332-333, 1965; Bergstrom i wsp., Life Sci., 6, 449-455, 1967) oraz obniżającymi tętnicze ciśnienie krwi przy podaniu doustnie (Weeks i King, Federation Proc., 23, 327, 1964; Bergstrom i wsp., 1965 op. cit., Carlson i wsp., Acta Med. Scand., 183, 423-430, 1968; Carlson i wsp., Acta Physiol. Scand., 75, 161-169, 1969), natomiast PGE₁ i PGE₂ powodują rozszerzanie oskrzeli (Cuthbert, Brit. Med. J., 4, 723-726, 1969).

Prostaglandyny odgrywają również ważną fizjologiczną rolę w związku z cyklem reprodukcji. PGE₂ znana jest z właściwości wywoływania porodu (Karim i wsp., J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 77, 200-210, 1970), właściwości poronienia w przypadkach wskazanych (Bydeman i wsp., Contraception, 4, 293, 1971) i jest przydatna w regulacji płodności (Karim, Contraception, 3, 173, 1971). Wiele prostaglandyn serii E i F, stosowanych jako środki wywołujące poród u ssaków, znanych jest z literatury patentowej np. z belgijskiego opisu patentowego nr 754158 i z opisu patentowego Repu-

2

bliki Federalnej Niemiec nr 2024641, a prostaglandyny PGF₁, F₂ i F₃ stosowane do regulowania cyklu reprodukcyjnego, z opisu patentowego Republiki Południowej Afryki nr 69 (6089). Wykazano, że w wyniku stosowania PGF₂ występuje liza ciała żółtego (Labhsetwar, Nature, 230, 528, 1971) i od tego czasu prostaglandyny są stosowane do regulowania płodności tam gdzie nie jest potrzebne pobudzanie mięśni gładkich.

10 Inną znaną fizjologiczną czynnością PGE₁ jest pobudzanie wydzielania soku żołądkowego (Shaw i Ramwell, Worcester Symp. on Prostaglandins, New York, Wiley, 1968, p. 55-64) oraz zlepianie płytek krwi (Emmons i wsp., Brit. Med. J., 2, 468-472, 1967).

15 Obecnie wiadomo, że takie właściwości fizjologiczne prostaglandyn trwają in vivo tylko przez krótki okres czasu. Konkretnie doświadczenia wykazały, że powodem szybkiego spadku aktywności 20 naturalnych prostaglandyn jest metaboliczna dezaktywacja spowodowana przez β -utlenienie kwasu karboksylowego łańcucha bocznego oraz utlenienie grupy 15 α -hydroksylowej (Anggard i wsp., Acta Physiol. Scand., 81, 396, 1971 oraz cytowane już prace). Wykazano, że umieszczenie grupy 15-alkilowej w prostaglandynach daje efekt zwiększenia czasu działania przez zabezpieczenie przed 25 utlenieniem grupy C-15-hydroksylowej (Yankee i Bundy, J.A.C.S., 94, 3651, 1972, Kirton i Forbes, Prostaglandins, 1, 319, 1972).

Postanowiono zatem wykonać syntezę analogów naturalnych prostaglandyn, które miałyby właściwości fizjologiczne odpowiadające związkom naturalnym, ale które odznaczałyby się większą selektywnością i dłuższym czasem działania. Zwiększenie selektywności pozwoliłoby uniknąć poważnych efektów ubocznych, zwłaszcza ubocznych efektów żołądkowo-jelitowych występujących wyraźnie w czasie systematycznego podawania pacjentom naturalnych prostaglandyn (Lancet, 536, 1971).

Sposobem według wynalazku otrzymuje się nowe ω -pentanorprostaglandyny oraz ich C-15 epimery o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę adamantylową-1, norbornylową-2, (1,2,3,4-czterohydronaftylową)-2, przy czym grupy te są racemicznie lub optycznie czynne, grupę indanylową-2 ewentualnie podstawioną podstawnikiem takim jak atom chlorowca, grupa trójfluorometylowa, niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkoksylowa, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę całkowitą 0 do 5, W oznacza wiązanie pojedyncze lub wiązanie cis-podwójne, Z oznacza wiązanie pojedyncze lub wiązanie trans-podwójne, M oznacza grupę ketonową, ugrupowanie $\begin{matrix} \text{H} & \text{OH} \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & \text{OH} \end{matrix}$ lub $\begin{matrix} \text{H} \\ & \diagdown \\ & \text{H} \end{matrix}$, a X oznacza grupę o wzorze — COOR' w którym R' oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą od 1 do 10 atomów węgla, grupę aralkilową zawierającą od 7 do 9 atomów węgla, grupę cykloalkilową zawierającą od 3 do 8 atomów węgla, grupę α - lub β -naftylową, grupę fenylową, indanylową-5 lub jednopodstawioną grupę fenylową podstawioną podstawnikiem takim jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub grupa fenylowa, albo X oznacza grupę tetrazolilową-5 lub grupę o wzorze — CNHR", w którym R" oznacza grupę alkanoilową zawierającą od 2 do 10 atomów węgla lub grupę cykloalkanoilową zawierającą od 4 do 8 atomów węgla, grupę aroilową lub podstawioną grupę aroilową zawierającą od 7 do 11 atomów węgla, przy czym podstawnikiem jest grupa metylowa, atom chlorowca lub grupa metoksylowa, grupę alkilosulfonylową zawierającą od 1 do 7 atomów węgla; grupę arylosulfonylową lub grupę arylosulfonylową, podstawioną podstawnikiem takim jak grupa metylowa, atom chlorowca lub grupa metoksylowa; a M jest tak dobrane, aby otrzymać pełną strukturę prostaglandyny, serii E lub F, działającą na czterohydropiranylowe etery związku o wzorze 1, stanowiące jego prekursor, odpowiednim kwasem i ewentualnie w przypadku gdy w otrzymanym związku X oznacza grupę o wzorze — COOH, powstały związek o wzorze 1 przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalną sól.

Korzystanie, prostaglandynami otrzymanymi sposobem według wynalazku są związki o ogólnym wzorze 1, stanowiące prostaglandyny serii E, związki o ogólnym wzorze 1, stanowiące prostaglandyny serii F α , związki o ogólnym wzorze 1, stanowiące prostaglandyny serii F β , związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 0, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 1, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 2,

związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 3, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 4, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 5, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 0 i stanowią prostaglandyny serii E, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 0 i stanowią prostaglandyny serii F, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 1 i stanowią prostaglandyny serii E, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 1 i stanowią prostaglandyny serii F, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 2 i stanowią prostaglandyny serii E, związki o ogólnym wzorze 1, w którym n jest równe 2 i stanowią prostaglandyny serii F, związki o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę norbornylową-2, związki o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę adamantylową-1, związki o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę indanylową-2 ewentualnie podstawioną takim podstawnikiem jak atom chlorowca, grupa trójfluorometylowa, niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkoksylowa, związki o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę (5,6-dwumetoksyindanylową)-2, związek o ogólnym wzorze 1, w którym W oznacza cis-podwójne wiązanie a Z oznacza trans-podwójne wiązanie, związek o ogólnym wzorze 1, w którym W oznacza cis-podwójne wiązanie a Z oznacza wiązanie pojedyncze, związek o ogólnym wzorze 1, w którym W oznacza pojedyncze wiązanie a Z oznacza trans-podwójne wiązanie, związek o ogólnym wzorze 1, w którym W oznacza pojedyncze wiązanie a Z oznacza pojedyncze wiązanie, związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę indanylową-2, n jest równe 0 a prostaglandyna jest PGE $_2$; związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę indanylową-2, n jest równe 0 a prostaglandyna jest PGF $_2\alpha$, związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę (5,6-dwumetoksyindanylową)-2, n jest równe 0 a prostaglandyna jest PGE $_2$, związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę (5,6-dwumetoksyindanylową)-2, n jest równe 0 a prostaglandyna jest PGF $_2\alpha$, związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę adamantylową-1, n jest równe 2 a prostaglandyna jest PGE $_2$ i związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę adamantylową-1, n jest równe 2 a prostaglandyna jest PGF $_2\alpha$, związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę indanylową-2, n jest równe 0 a prostaglandyna jest PGF $_2\alpha$, X oznacza grupę tetrazolilową-5, a R oznacza atom wodoru; związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę indanylową-2, n jest równe 0 a prostaglandyna jest PGF $_2\alpha$, X oznacza grupę o wzorze — CNHR", w którym R" oznacza grupę metylosulfonylową, a R oznacza atom wodoru; związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę indanylową-2, n jest równe 0 a prostaglandyna jest PGE $_2$, X oznacza grupę tetrazolilową-5, a R oznacza atom wodoru; związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę indanylową-2, a jest równe 0 a prostaglandyna jest PGE $_2$, R" oznacza grupę metylosulfonylową, a R oznacza atom wodoru; związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę (1,2,3,4-

-czterohydronaftylową)-2, X oznacza grupę tetrazolilową-5, R oznacza atom wodoru, prostaglandyna jest $\text{PGF}_2\alpha$, a n jest równe 0, związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę (1,2,3,4-czterohydronaftylową)-2, X oznacza grupę o wzorze -CNHR", w którym R" oznacza grupę metylosulfonilową, n jest równe 0, R oznacza atom wodoru a prostaglandyna jest $\text{PGF}_2\alpha$, związek o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze -COOR' 15-(indanylo-2)- ω -pentanorprostaglandyna E_2 , 15-(indanylo-2)- ω -pentanorprostaglandyna $\text{F}_2\alpha$, 15-[(5,6-dwumetoksyindanylo)-2]- ω -pentanorprostaglandyna E_2 , 15-[(5,6-dwumetoksyindanylo)-2]- ω -pentanorprostaglandyna $\text{F}_2\alpha$ i 17-(adamantylo-1)- ω -trisanorprostaglandyna $\text{F}_2\alpha$.

Jak wspomniano poprzednio, sposobem według wynalazku związku o ogólnym wzorze 1, w którym M, X, W, Z, A i n mają poprzednio podane znaczenie, otrzymuje się przez hydrolizę kwasową 11- i 15-czterohydropiranylowych eterów związku o ogólnym wzorze 1.

Przebieg reakcji hydrolizy przykładowo przedstawiono na schemacie 1, na którym pokazano konwersję związku o wzorze 2 do związku o wzorze 4, oraz związku o wzorze 3 do związku o wzorze 5. Można w tym przypadku stosować różne kwasy nie powodujące degradacji cząsteczki w czasie usuwania grup ochronnych, lecz najczęściej stosuje się 65% wodny roztwór kwasu octowego, a końcowy produkt oczyszcza się, jeśli to konieczne, metodą chromatografii kolumnowej.

Związek o wzorze 2 można przeprowadzić w związek o wzorze 3, utleniając drugorzędową grupę alkoholową, w związku o wzorze 2 do grupy ketonowej. Jako środki utleniające stosuje się reagenty nie naruszające podwójnych wiązań, przy czym najkorzystniejszy jest odczynnik Jonesa. Otrzymany produkt o wzorze 3 oczyszcza się jak opisano poprzednio.

Związek o wzorze 3 przeprowadza się w związek o wzorze 5 w taki sam sposób, jak związek o wzorze 2 w związek o wzorze 4. Otrzymany produkt oczyszcza się jak opisano poprzednio. Redukcja związku o wzorze 5 borowodorkiem sodowym daje β izomer analogów prostaglandyny serii F, to jest związki typu $\text{PGF}_2\beta$. Można to też osiągnąć przez redukcję borowodorkiem sodowym związku o wzorze 3 i hydrolizę otrzymanego związku prowadzoną tak jak w przypadku hydrolizy związku o wzorze 3 do związku o wzorze 5.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę estrową-COOR wytwarza się kilkoma różnymi drogami w nowe estry, różniącymi się tym, że grupę estrową przylacza się do cząsteczki prostaglandyny lub jej prekursora na różnych etapach ich syntezy.

Na schemacie 2 przedstawiono różne drogi otrzymywania estru E.

W każdym przypadku grupa estrowa wprowadzana jest do odpowiedniej cząsteczki drogą reakcji estryfikacji polegającej na działaniu na cząsteczkę odpowiedniego analogu prostaglandyny lub jej prekursora, alkoholem lub fenolem w obecności katalizatora, względnie na prostaglandynę lub na jej prekursor, działa się dwuazoalkanem

lub cykloalkanem w obojętnym rozpuszczalniku i otrzymuje się pożądaný ester.

W opisanych poprzednio reakcjach estryfikacji jako produkty wyjściowe stosuje się różne analogi prostaglandyn, przy czym stosuje się również prekursorów tych prostaglandyn i ich analogi. Na przykład, związek o wzorze 10 przeprowadza się w związek o wzorze 11, a ten z kolei przekształca się w związki o wzorach 9 i 12 tymi samymi metodami, które stosuje się przy przekształcaniu związku o wzorze 2 w związki o wzorach 3 i 4. Związek o wzorze 9 przekształca się w związek o wzorze 7 sposobem podanym przy przekształcaniu związku o wzorze 3 w związek o wzorze 5.

Jak wynika z poprzedniej części opisu, estry o wzorach 7, 9, 11 i 12 można stosować jako substraty w opisanym poprzednio sposobie wytwarzania analogów prostaglandyny serii „jeden” i „zero”.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się również prostaglandyny o różnych modyfikacjach łańcucha bocznego np. podstawionych w pozycji C-1 ugrupowaniem tetrazoilowym jak podano w opisie zgłoszenia patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 177 102 z dnia 1.IX.1971 oraz w załączonych przykładach.

Inną modyfikacją łańcucha bocznego prostaglandyn wytwarzanych sposobem według wynalazku jest podstawienie cząsteczki w pozycji C-1 grupą karboksymidową lub grupą karboksylsulfoamidową. Sposoby wytwarzania tych związków ujawniono w opisie zgłoszenia patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 260 518 z dnia 7.VI.1972 roku oraz w załączonych przykładach.

Jeśli zachodzi konieczność oczyszczania otrzymanych związków za pomocą chromatografii kolumnowej, to jako nośnik stosuje się tlenek glinowy, żel krzemionkowy lub fluoroacyl i jako fazę rozwijającą stosuje się obojętne rozpuszczalniki np. eter, octan etylu, benzen, chloroform, chlorek metylenu, cykloheksan lub metanol.

(Wymienione w niniejszym wynalazku wzory chemiczne otrzymanych związków dotyczą substancji optycznie czynnych. Jednakże odpowiadające im otrzymane sposobem według wynalazku mieszaniny racemiczne wykazują czynność biologiczną z uwagi na zawartość czynnych optycznie i aktywnych biologicznie izomerów. W związku z tym przytoczone wzory obejmują również mieszaniny racemiczne i są przedmiotem zastrzeżeń patentowych. Wspomniane mieszaniny racemiczne otrzymuje się tymi samymi sposobami jak związki optycznie czynne z tym, że w miejsce optycznie czynnych półproduktów wyjściowych stosuje się związki racemiczne.

Przeprowadzone doświadczenia obejmowały między innymi: badanie działania na wyizolowane mięśnie gładkie macicy świnki morskiej, jelita krętego świnki morskiej i macicy szczurów, badanie wpływu na pobudzanie biegunki u myszy, wstrzymywanie pobudzonego histaminą skurczu oskrzelowego u świnek morskich oraz badanie wpływu na ciśnienie krwi u psów badanie wpływu na wstrzymywanie powstawania orzeczeń pod wpływem niepokoju u szczurów, wstrzymywanie arytmicznego rozpadu tłuszczów, wpływu na pobudze-

nie pracy serca, wpływu na zmniejszenie pobudzanego kolagenem lub ADP zlepiania się płytek krwi oraz badanie właściwości wywołujących poronienia u szczurów i świnek morskich związanych z procesem lizy ciała żółtego.

Wyniki powyższych doświadczeń dowodzą, że związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą znaleźć zastosowanie jako substancje testowe w warunkach zarówno naturalnych jak i chorobowych, przy czym należy tu uwzględnić ich działanie przeciwnadciśnieniowe, rozszerzające oskrzela, przeciwwązkrzepowe i przeciwwrzodowe, działanie na mięśnie gładkie (jako środki zapobiegające zapłodnieniu, wywołujące poród i poronienia) i jako środki zapobiegające ciąży, ale nie wpływające na pracę mięśni gładkich lecz działające poprzez lizę ciała żółtego oraz jako środki regulujące okresy rui u zwierząt hodowlanych.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują bardziej selektywne działanie w porównaniu z naturalnymi prostaglandynami, w wielu przypadkach charakteryzując się większą aktywnością i dłuższym czasem działania. Np. 15-(indanylo-2)- ω -pentanorprostaglandyna $F_{2\alpha}$ wykazująca stymulujące działanie na mięśnie gładkie macicy świnki morskiej w porównaniu z $PGF_{2\alpha}$ wykazuje tylko 8% aktywności stymulującej pracę jelita krętego u świnek morskich, ale jest przynajmniej 30 razy aktywniejsza od $PGF_{2\alpha}$ w przypadku pobudzenia poronienia u szczurów.

15-podstawione- ω -pentanorprostaglandyny serii $PGF_{1\alpha}$, $PGF_0\alpha$ i 13,14-dwuhydro- $PGF_{2\alpha}$ wykazują podobnie selektywne działanie odnośnie stymulowania pracy mięśni gładkich.

Różne modyfikacje łańcucha bocznego prostaglandyn otrzymanych sposobem według wynalazku nie zmieniają w zasadzie biologicznej aktywności tych związków, ale zwiększają selektywność i czasokres ich działania, a także zmniejszają ich toksyczność.

Związkami szczególnie przydatnymi do regulowania płodności, poronień i przyspieszenia porodu są: 15-(indanylo-2)- ω -pentanorprostaglandyny, 15-(1,2,3,4-czterohydronaftylo)- ω -pentanorprostaglandyny, 15-[(5,6-dwumetyloindanylo-2)]- ω -pentanorprostaglandyny, 17-(adamantylo-1)- ω -trisanorprostaglandyna i 16-(adamantylo-1)- ω -tetranorprostaglandyny serii E_2 i $F_{2\alpha}$, wykazujące właściwości stymulujące pracę mięśni gładkich i pobudzające poronienia u szczurów oraz w tym samym czasie powodujące spadek ciśnienia krwi i zmniejszenie objawów biegunkowych; i podobnie podstawione ω -pentanorprostaglandyny serii PGE_1 , $PGF_0\alpha$, $PGF_{1\alpha}$ i 13,14-dwuhydro $PGF_{2\alpha}$ znajdujące zastosowanie do regulowania płodności, poronień i w przyspieszaniu porodów z uwagi na ich właściwości stymulujące selektywnie pracę mięśni gładkich.

Nowe prostaglandyny posiadające w pozycji C-15 grupę β -hydroksylową na ogół są mniej aktywne, ale działają bardziej selektywnie w porównaniu z odpowiednimi epimerami α -hydroksylowymi.

Prostaglandyny zawierające grupę β -hydroksylową w pozycji C-15 są cennymi produktami pośrednimi w syntezie prostaglandyn zawierających

w pozycji C-15 grupę α -hydroksylową z uwagi na proces recykliczacji obejmujący utlenienie i redukcję przy węglu w pozycji C-15.

Nowe analogi prostaglandyn otrzymane sposobem według wynalazku i obejmujące prostaglandyny serii E lub F mają cenne właściwości przeciwzapłodnieniowe i stosowane są do regulowania okresu rui u zwierząt.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku posiadające w pozycji C-15 niższą grupę alkilową wykazują ten sam zakres działania w porównaniu z prostaglandynami, w których R jest wodorem i z których zostały otrzymane. Ich specjalna przydatność wiąże się z faktem ich dłuższego działania w porównaniu ze związkami, w których R jest wodorem i w pewnych przypadkach są one znacznie korzystniejsze.

Analogi prostaglandyn mające grupę β -hydroksylową w pozycji C-15 i w tej samej pozycji niższą grupę alkilową wykazują podobne działanie w porównaniu z ich epimerami. W pewnych jednak przypadkach selektywność działania tych związków przewyższa inne epimery.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się również w różnych formach farmaceutycznych i podaje się je tymi samymi drogami jak naturalne prostaglandyny, mianowicie dożylnie, domięśniowo, podskórnio, doustnie i zwnętrz- lub wewnętrzwodniowo.

W celu wywołania poronienia podaje się 15-podstawioną ω -pentanorprostaglandynę w postaci tabletek lub wodnej zawiesiny, lub podaje się alkoholowy roztwór 15-(indanylo-2)- ω -pentanorprostaglandyny w doustnych dawkach od 0,1 do 20 mg, przy czym preparat podaje się od 1 do 7 razy dziennie. Przy podaniu dopochwowo stosuje się tabletki z laktozą lub tampony impregnowane stosowanym związkiem, przy czym dawki podawane od 1 do 7 razy dziennie wynoszą od 0,1 do 20 mg jednorazowo. Przy podaniu wewnętrzwodniowo stosuje się wodne roztwory zawierające od 0,05 do 10 mg w dawce i preparat podaje się od 1 do 7 razy dziennie. Przy podaniu zwnętrz- lub wewnętrzwodniowo, stosuje się wodny roztwór zawierający od 0,005 do 1 mg preparatu w dawce i podaje się go od 1 do 5 razy dziennie.

15-podstawione- ω -pentanorprostaglandyny otrzymane sposobem według wynalazku w celu wywołania poronienia, podaje się dożylnie w dawkach od 0,05 do 50 mg na minutę, przez okres 1 do 24 godzin. W celu synchronizowania okresu rui u świń, owiec, krów i koni podaje się podskórnio roztwór lub zawiesinę zawierającą od 0,03 do 30 mg 15-podstawionej- ω -pentanorprostaglandyny w okresie od 1 do 4 dni.

Do sporządzania różnych form farmaceutycznych umożliwiających podawanie związków otrzymanych sposobem według wynalazku stosuje się substancje ogólnie używane do tych celów w farmacji, mianowicie: wodę, etanol, żelatynę, laktozę, skrobię, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, gumy, glikole wieloalkilowe, galaretowate oleje mineralne, cholesterol i inne. Jeśli zachodzi potrzeba stosowane formy farmaceutyczne mogą zawierać dodatkowo substan-

cje pomocnicze stosowane w farmacji, np. środki zabezpieczające, zwilżające, stabilizujące, a także związki lecznicze, np. antybiotyki.

Sposób według wynalazku ilustrują następujące przykłady: (Temperatury topnienia i wrzenia nie korygowane).

Przykład I. Wytworzenie wyjściowego kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13 ω -pentanorprostadienowego.

Do roztworu 3,21 g (7,24 mmola) bromku (4-karbohydroksy-n-butyl)-trójfenylofosfoniowego w 6 ml suchego dwumetylosulfotlenku i w atmosferze suchego azotu dodaje się 6,96 ml (14,0 mmola) 2,01 molarnego roztworu pochodnej sodowej estru metylowego kwasu metanosulfonowego w dwumetylosulfotlenku. Do otrzymanego roztworu barwy czerwonej wkrapla się w ciągu 20 minut roztwór 1,16 g (2,41 mmola) γ -hemiacetalu aldehydu kwasu 2-[5 α -hydroksy-3 α -(czterohydropiranyloksy-2)-2 β -(3 α -czterohydroksypiranyloksy-2)-(-3-)-indanylo-2-(trans-1-propanylo-1)-cyklopantylo-1 α]-octowego w 20 ml suchego dwumetylosulfotlenku. Po mieszanii w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem i alkaliczny roztwór zakwasza do pH — 3,0 10% kwasem solnym. Kwaśny roztwór ekstrahuje się następnie trzykrotnie octanem etylu i połączone ekstrakty przemywa dwukrotnie wodą, suszy siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha, po czym osad rozciera z eterem, przesącza, a przesącz odparowuje, otrzymując 1,99 g (powyżej 100%) kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13 ω -pentanorprostadienowego, który stosuje się do dalszych syntez bez dodatkowego oczyszczania. Widmo w podczerwieni (CHCl₃): charakterystyczne pasma przy 1710 cm⁻¹ (karbonyl kwasowy) i 970 cm⁻¹ (trans-podwójne wiązania).

Dalsze związki o ogólnym wzorze 13 otrzymane sposobem według niniejszego przykładu zestawiono w tablicy I.

Przykład II. Wytwarzanie kwasu 9 α , 11 α , 15 α -trójhdroksy-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13 ω -pentanorprostadienowy.

Tablica I
Związki o ogólnym wzorze 13

Znaczenie podstawnika A	n	Hc(a)	Widmo w podczerwieni charakterystyczne pasma w cm ⁻¹
2-indanyl	0	MP	1705, 970
2-(5,6-dwumetoksyindanyl)	0	LP	1708, 970
1-adamantyl	1	LP	1700, 970
1-adamantyl	1	MP	1700, 970
1-adamantyl	2	LP	1710, 970
1-adamantyl	2	MP	1710, 970

(a) Ruchliwość estru alkoholu w chromatografii cienkowarstwowej

LP = mniej polarny MP = bardziej polarny

Roztwór 602 mg kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13 ω -pentanorprostadienowego w 10 ml mieszaniny lodowatego kwasu octowego i wody (65:35) miesza się w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany surowy olej oczyszcza za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Mallinckrodt CC-7, 100—22 mesh) stosując do elucacji mieszaninę chloroformu i octanu etylu. Po usunięciu mniej polarnych zanieczyszczeń otrzymuje się 156 mg (30%) kwasu 9 α , 11 α , 15 α -trójhdroksy-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13 ω -trójnorprostadienowego o temperaturze topnienia 114—115°C (po rekrytalizacji z octanu etylu).

Widmo w podczerwieni (KBr): charakterystyczne pasma silnej absorpcji przy 5,77 μ (karbonyl kwasowy) i średniej absorpcji przy 10,25 μ (trans-podwójne wiązania).

Dalsze związki o ogólnym wzorze 14 otrzymane sposobem według niniejszego przykładu zestawiono w tablicy II.

Tablica II
Związki o ogólnym wzorze 14

Znaczenie podstawnika A	n	Hc(a)	Temperatura topnienia °C	Charakterystyczne pasma w podczerwieni w cm ⁻¹
2-indanyl	0	MP	olej	1712, 975 (CHCl ₃)
2-(5,6-dwumetoksyindanyl)	0	LP	90—93°	1705, 970 (CHCl ₃)
1-adamantyl	1	LP	133,5—135°	5,84, 10,25 μ (KBr)
1-adamantyl	1	MP	olej	1710, 970 (CHCl ₃)
1-adamantyl	2	LP	167,5—168°	5,84, 10,25 μ (KBr)
1-adamantyl	2	MP	olej	5,84, 10,25 μ (CHCl ₃)

(a) Ruchliwość estru w alkoholu w chromatografii cienkowarstwowej

LP = mniej polarny MP = bardziej polarny

Przykład III. Wytwarzanie wyjściowego kwasu 9-keto-11 α ,15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego.

Do roztworu 1,32 g (2,34 mmola) kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego w 15 ml acetonu wkrapla się 1,17 ml odczynnika Jonesa i po 15 minutach w temperaturze -10°C dodaje 1,17 ml propanolu-2, po czym miesza się w ciągu dalszych 5 minut dodając w tym czasie octanu etylu, przemywa dwukrotnie wodą, suszy siarczanem magnezowym i zateża. Otrzymuje się 1,11 g (84,2%) kwasu 9-keto-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)- w 15-indanylo-2-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego, który stosuje się do dalszych syntez bez dodatkowego oczyszczania.

Dalsze związki o ogólnym wzorze 15 otrzymane sposobem według niniejszego przykładu zestawiono w tablicy III.

Tablica III
Związki o ogólnym wzorze 15

Znaczenie podstawnika A	n	T LC(a)
2-indanyl	0	MP
2-(5,6-dwumetoksyindanyl)	0	LP
1-adamantyl	1	LP
1-adamantyl	1	MP
1-adamantyl	2	LP
1-adamantyl	2	MP

(a) Ruchliwość związku w chromatografii cienkowarstwowej

LP = mniej polarny MP = bardziej polarny

Przykład IV. Wytworzenie kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwyhydroksy-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego.

Roztwór 1,11 g kwasu 9-keto-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego w 15 ml mieszaniny lodowatego kwasu octowego i wody (65:35) mie-

sza się w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu, po czym zagęszcza na wyparce próżniowej, a pozostałość w postaci oleju oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, Mallinkrodt CC-4, 100–200 mesh) stosując do eluacji mieszaninę chloroformu i octanu etylu. Po wyeluowaniu mniej polarnych zanieczyszczeń otrzymuje się 288 mg (37%) kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwyhydroksy-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego o temperaturze topnienia 110–112°C (po rekryształizacji z mieszaniny octanu etylu i heksanu).

Widmo w podczerwieni (KBr): charakterystyczne pasma przy 5,68 μ (karbonyl ketonowy), 5,84 μ (karbonyl kwasowy) i 10,25 μ (trans-podwójne wiązanie).

Dalsze związki o ogólnym wzorze 16 otrzymane sposobem według niniejszego przykładu zestawiono w tablicy IV.

Przykład V. Wytwarzanie wyjściowego N-metano-sulfonyloamidu kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego.

Do roztworu 2,37 g (4,56 mmola) bromku (metanosulfonyloaminokarbonylo-n-butylo)-trójfenylofosfoniowego w 5 ml suchego dwumetylosulfotlenku, w atmosferze suchego azotu, dodaje się 4,5 ml (8,62 mmola) 1,9 molarnego roztworu pochodnej sodowej estru metylowego kwasu metanosulfinowego w dwumetylosulfotlenku, a następnie wkrapla roztwór 735 mg (1,52 mmola) γ -hemiacetalu aldehydu kwasu 2-[5 α -hydroksy-3 α -(czterohydropiranyloksy-2)-2 β -(3 α)-czterohydropiranyloksy-2-(3-)-indanylo-2-(trans-1-propenylo-1)-cyklopentylo-1 α]octowego w 6 ml suchego dwumetylosulfotlenku. Po 1 godzinnym mieszanym w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, roztwór zakwasza 10% kwasem solnym do pH 3 i ekstrahuje, trzykrotnie octanem etylu. Połączone ekstrakty przemywa się 10 ml wody, osusza siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Surowy produkt oczyszcza się metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Baker Analyzed Reagent 60–200 mesh) stosując do eluacji mieszaninę chloroformu i octanu etylu. Po usunięciu zanieczyszczeń o wysokich wartościach R_F o-

Tablica IV
Związki o ogólnym wzorze 16

Znaczenie podstawnika A	n	Hc(a)	Temperatura topnienia °C	Charakterystyczne pasma w podczerwieni w cm ⁻¹
2-indanyl	0	MP	olej	1740, 1710, 970
2-(5,6-dwumetoksy)	0	LP	125–126°	1740, 1700, 970
1-adamantyl	1	LP	olej	1735, 1710, 970
1-adamantyl	1	MP	olej	1735, 1710, 970
1-adamantyl	2	LP	olej	1735, 1700, 970
1-adamantyl	2	MP	olej	1735, 1710, 970

(a) Ruchliwość związku w chromatografii cienkowarstwowej

LP = mniej polarny MP = bardziej polarny

trzymuje się 899 mg (81,5%) N-metanosulfonyloamidu kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-(czterohydroksypiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego.

Widmo w podczerwieni (CHCl₃): charakterystyczne pasma przy 1710 cm⁻¹ (grupa karbonylowa) i 970 cm⁻¹ (trans-podwójne wiązanie).

Działając na opisany wyżej hemiacetal bromkiem [4-(tetrazolilo-5)-n-butylo]-trójfenylofosfoniowym otrzymuje się związek, który przeprowadza się następnie w 2-dekarboksy-2-(tetrazolilo-5)-prostaglandyny jak opisano w przykładzie VI.

Dalsze związki o wzorze ogólnym 17 otrzymane sposobem według niniejszego przykładu zestawiono w tablicy V.

Widmo w podczerwieni (CHCl₃): charakterystyczne pasma przy 1705 cm⁻¹ (grupa karbonylowa) i 965 cm⁻¹ (trans-podwójne wiązanie).

Dalsze związki o ogólnym wzorze 19 otrzymane sposobem według niniejszego przykładu zestawiono w tablicy VI.

Przykład VII. Wytwarzanie wyjściowego N-metanosulfonyloamidu kwasu 9-keto-11 α , 15 α -bis-(czterohidropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego.

Do ochłodzonego do temperatury -10°C roztworu 399 mg (0,62 mmola) amidu kwasu N-metanosulfonylo-9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-(czterohidropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego w 15 ml acetonu, w atmosfere

Tablica V
Związki o ogólnym wzorze 17

Znaczenie podstawnika A	n	Znaczenie podstawnika X	Hc(a)	Charakterystyczne pasma w podczerwieni w cm ⁻¹
2-indanyl	0	wzór 18	LP	970
2-(5,6-dwumetoksyindanyl)	0	CONHSO ₂ CH ₃	LP	1710, 970
2-(5,6-dwumetoksyindanyl)	0	wzór 18	LP	979

(a) Ruchliwość związku w chromatografii cienkowarstwowej
LP = mniej polarny MP = bardziej polarny

Przykład VI. Wytwarzanie N-metanosulfonyloamidu kwasu 9 α , 11 α , 15 α -trójhdroksy-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego.

Roztwór 500 mg N-metanosulfonyloamidu kwasu 9 α -hydroksy-11 α , 15 α -bis-(czterohidropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego w 10 ml mieszaniny lodowatego kwasu octowego i wody (65:35) miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu po czym odparowuje na wyparce próżniowej. Oleistą pozostałość oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Mallinckrodt CC-7 100—200 mesh) stosując do elucacji mieszaninę chloroformu i octanu etylu. Po usunięciu mniej polarnych zanieczyszczeń otrzymuje się N-metanosulfonyloamid kwasu 9 α , 11 α , 15 α -trójhdroksy-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego w ilości 257 mg (69,6%) i w postaci oleju.

rze azotu, wkrapla się 0,31 ml odczynnika Jonesa. Po dalszym mieszanii w temperaturze -10°C w ciągu 15 minut dodaje się 0,31 ml propanolu-2, miesza w ciągu 5 minut i całość ekstrahuje się octanem etylu. Fazę octanową po oddzieleniu prze-mywa się dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 371 mg (93%) N-metanosulfonyloamidu kwasu 9-keto-11 α , 15 α -bis-(czterohidropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego, który stosuje się do dalszych syntez bez dodatkowego oczyszczania.

Dalsze związki o ogólnym wzorze 20 otrzymane sposobem według niniejszego przykładu zestawiono w tablicy VII.

Przykład VIII. Wytwarzanie N-metanosulfonyloamidu kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwuhydroksy-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego.

Tablica VI
Związki o ogólnym wzorze 19

Znaczenie podstawnika A	n	Znaczenie podstawnika X	Hc(a)	Temperatura topnienia °C	Charakterystyczne pasma w podczerwieni w cm ⁻¹
2-indanyl	0	wzór 18	LP	125—126°C	10,25 μ (KBr)
2-(5,6-dwumetoksyindanyl)	0	CONHSO ₂ CH ₃	LP	olej	1705, 970
2-(5,6-dwumetoksyindanyl)	0	wzór 18	LP	olej	970 (mull)

(a) Ruchliwość związku w chromatografii cienkowarstwowej
LP = mniej polarny MP = bardziej polarny

Tablica VII
Związki o ogólnym wzorze 20

Znaczenie podstawnika A	n	Znaczenie podstawnika X	Hc(a)
2-indanył	0	wzór 18	LP

(a) Ruchliwość związku w chromatografii cienkowarstwowej

LP = mniej polarny MP = bardziej polarny

Roztwór 371 mg N-metanosulfonyloamidu kwasu 9-keto-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego w 10 ml mieszaniny lodowatego kwasu octowego i wody (65:35) miesza się w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin, po czym odparowuje na wyparce próżniowej do uzyskania oleju, który oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Mallinckrodt CC-7 100–200 mesh) stosując do eluacji mieszaninę chloroformu i octanu etylu. Po usunięciu mniej polarnych zanieczyszczeń otrzymuje się oleisty N-metanosulfonyloamid kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwyhydroksy-15-(indanylo-2)-cis-5-trans-13- ω -pentanorprostadienowego w ilości 65 mg (23,8%).

Widmo w podczerwieni (CHCl₃): charakterystyczne pasma przy 1740 cm⁻¹ (karbonyl ketonowy), 1720 cm⁻¹ (karbonyl sulfonamidowy) i 970 cm⁻¹ (trans-podwójne wiązanie).

Dalsze związki o ogólnym wzorze 21 otrzymane sposobem według niniejszego przykładu zestawiono w tablicy VIII.

Tablica VIII
Związki o ogólnym wzorze 21

Znaczenie podstawnika A	n	Znaczenie podstawnika X	Hc(a)	Charakterystyczne pasma w podczerwieni w cm ⁻¹
2-indanył	0	wzór 18	LP	1740, 970

(a) Ruchliwość związku w chromatografii cienkowarstwowej

LP = mniej polarny MP = bardziej polarny

Przykład IX. Wytwarzanie soli tris-hydroksymetyloaminometanoamoniowej kwasu 9 β , 11 α , 15 α -trójhdroksy-17-(adamantylo-1)-5-cis-13-trans- ω -trishnorprostadienowego.

Do roztworu 319 mg (0,70 mmola) kwasu 9 β , 11 α , 15 α -trójhdroksy-17-(adamantylo-1)-5-cis-13-trans- ω -trishnorprostadienowego w 35 ml suchego acetonitrylu, ogrzanego do temperatury 80°C, energicznie mieszając dodaje się roztwór 86 mg (0,68 mmola) tris-hydroksy-metyloaminometanu w 0,15 ml wody. Roztwór pozostawia się do ochłodzenia w temperaturze pokojowej i zbiera wydzieloną sól trishydroksymetyloaminometanoamoniową kwasu 9 β , 11 α , 15 α -trójhdroksy-17-(adamantylo-1)-5-cis-13-trans- ω -trishnorprostadienowego.

Przykład X. Wytwarzanie N-benzoilamidu kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwyhydroksy-15-[2-(5,6-dwu-

metoksyindanylo)]-5-cis-13-trans- ω -pentanorprostadienowego.

Do roztworu 594 mg (1,0 mmola) kwasu 9-keto-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-(5,6-dwumetoksyindanylo)-5-cis-13-trans- ω -pentanorprostadienowego w 6 ml suchego tetrahydrofuranu w atmosferze azotu dodaje się 102 mg (1,0 mmol) trójetyluaminy i po mieszanii w ciągu 1 minuty dodaje się 1,2 ml 1 molarnego roztworu izocyjanianu benzoilu w tetrahydrofuranie. Roztwór miesza się w ciągu 10 minut, dodaje lodowaty kwas octowy i po zagęszczeniu rozcieńcza 20 ml octanu etylu, po czym fazę octanową przemywa wodą, osusza siarczanem magnezowym i po zagęszczeniu otrzymuje się N-benzoilamid kwasu 9-keto-11 α , 15 α -bis-(czterohydropiranyloksy-2)-15-2-(5,6-dwumetoksyindanylo)-5-cis-13-trans- ω -pentanorprostadienowego, który bez dodatkowego oczyszczania przeprowadza się w N-benzoilamid kwasu 9-keto-11 α , 15 α -dwyhydroksy-15-(2-5,6-dwumetoksyindanylo)-5-cis-13-trans- ω -pentanorprostadienowego sposobem podanym w przykładzie IV. Tym samym sposobem inne kwasowe analogi prostaglandyn przeprowadza się w odpowiednie N-podstawione karbonsamidowe pochodne prostaglandyn.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych ω -pentanorprostaglandyn oraz ich epimerów w pozycji C-15 o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę adamantylo-1, norbornylo-2, (1,2,3,4-czterohydronafylo-2), przy czym grupy te są racemiczne lub optyczne czynne, grupę indanylo-2 ewentualnie podstawioną podstawnikiem takim jak atom chlorowca, grupa trifluorometylowa, niższa grupa al-

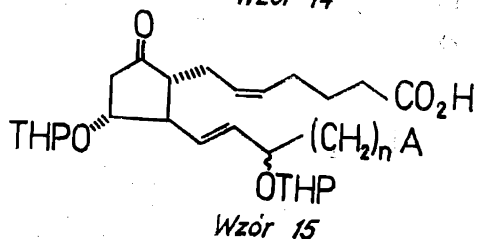
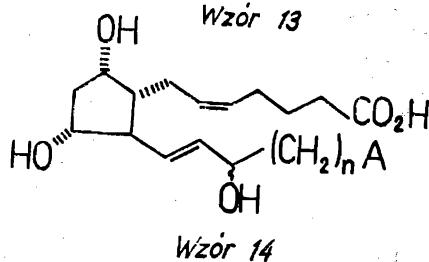
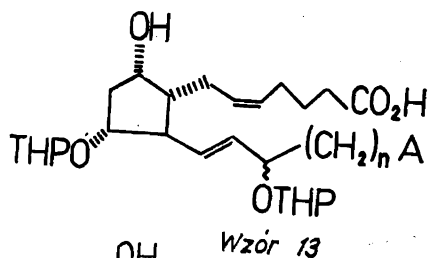
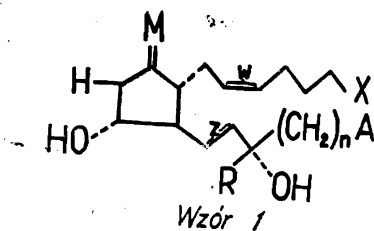
kilowa lub niższa grupa aloksylo-2, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę całkowitą od 0 do 5, W oznacza wiązanie pojedyncze lub wiązanie cis-podwójne, Z oznacza wiązanie pojedyncze lub wiązanie trans-podwójne,

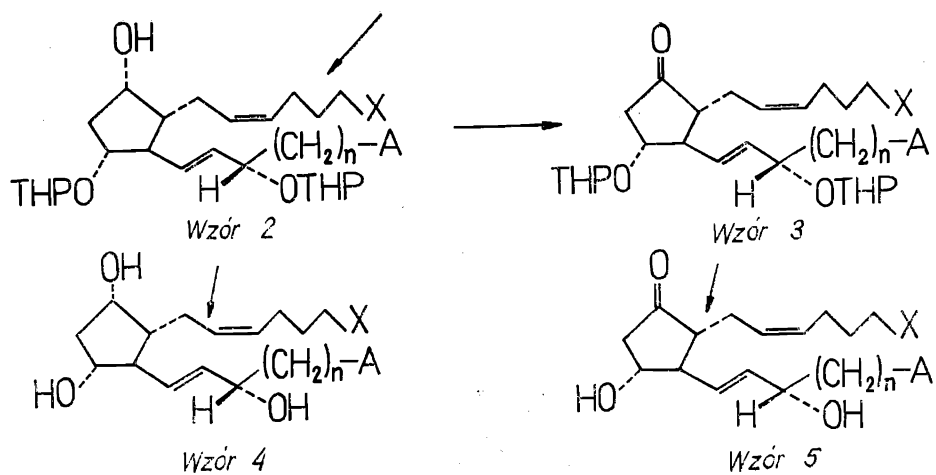
M oznacza grupę ketonową, ugrupowanie $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$

lub $\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, a X oznacza grupę, o wzorze — COOR', w którym R' oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą od 1 do 10 atomów węgla, grupę aralkilową zawierającą od 7 do 9 atomów węgla, grupę cykloalkilową zawierającą od 3 do 8 atomów węgla, grupę α - lub β -nafylo-2, grupę indanylo-2, fenylo-2 lub jednopodstawioną grupę fenylo-2 podstawioną podstawnikiem takim jak atom chlorowca, niższa grupa aloksylo-2 lub gru-

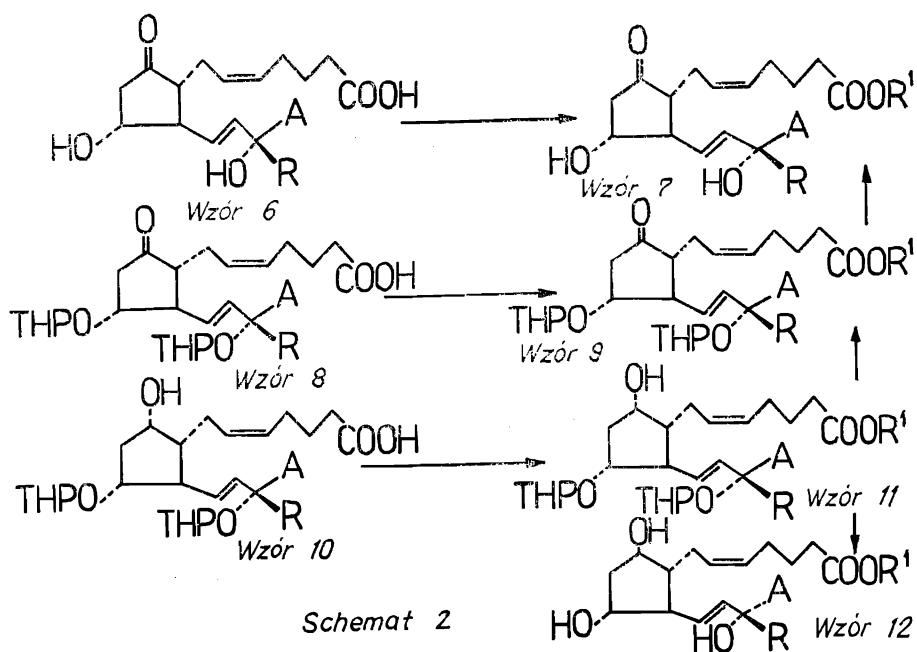
pa fenyłowa albo X oznacza grupę tetrazoliłową-5 lub grupę o wzorze $-CNHR''$, w którym R'' oznacza grupę alkanoilową zawierającą od 2 do 10 atomów węgla lub grupę cykloalkanoilową zawierającą od 4 do 8 atomów węgla, grupę aroilową, ewentualnie podstawioną grupę aroilową zawierającą od 7 do 11 atomów węgla przy czym podstawnikiem jest grupa metylowa, atom chlorowca lub grupa betoksylowa, grupę alkilosulfonyłową zawierającą od 1 do 7 atomów węgla, grupę arylosulfonyłową lub grupę arylosulfonyłową podsta-

wioną podstawnikiem takim jak grupa metylowa, atom chlorowca lub grupa metoksylowa, ewentualnie w postaci dopuszczalnych w lecznictwie soli tych związków, w których X oznacza grupę $-COOH$, a M jest tak dobrane, aby związek odpowiadał swą budową prostaglandynom serii E lub F, **znamienny** tym, że na 11- oraz 11 i 15-czterohydropiranyłowe etery związku o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają poprzednio podane znaczenie, działa się odpowiednim kwasem.

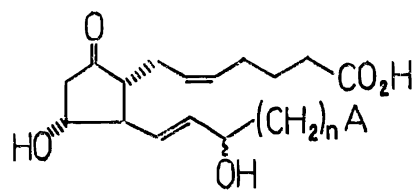




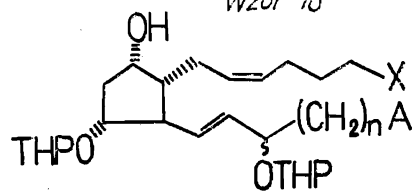
Schemat 1



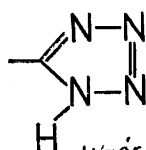
Schemat 2



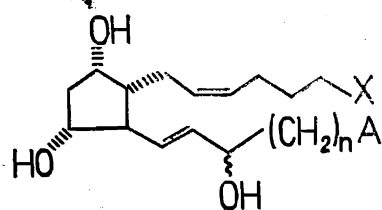
Wzór 16



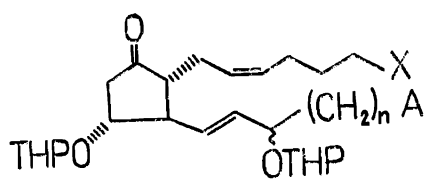
Wzór 17



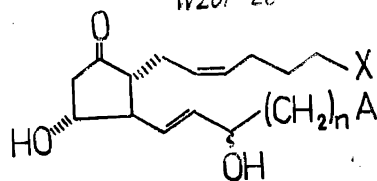
Wzór 18



Wzór 19



Wzór 20



Wzór 21