

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200173 B

(22) Bejelentés napja: 1985.03.18.

(21) (994/85)

(33) Bejelentés elsőbbsége: JP

(32) 1984.03.19.

(31) (59-51058)

(51) Int Cl⁵

C 07 D 307/935

(41)(42) Közzététel napja: 1985. 11. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.04.30.

(72) Feltalálók:

Hamanaka Nobuyuki, vegyész, Kyoto,
Takada Hideo, Arai Yoshinobu, vegyészek, Osaka, JP

(73) Szabadalmaz:

Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, JP

(54) Eljárás prosztaglandin-analógok közbűlső termékeinek előállítására

(57) KIVONAT

A találmány 6-keto-prosztaglandin-származékok előállítására alkalmas (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik. A képletben

Z transz-vinilén-csoportot vagy etilén-csoportot jelent,

R² hidrogénatom,

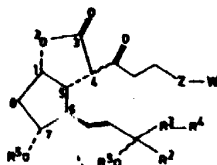
R³ egyes kötés vagy alkilén-csoport,

R⁴ alkilcsoport, cikloalkilcsoport, amely egy alkil-csoporttal helyettesített vagy fenoxycsoport, amely egy halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített,

R⁵ tetrahidropiranyilcsoport, és

W¹ -COOR¹, -CH₂OR⁵ vagy -CH(OR⁶)-CH₂OR⁵,

általános képletű csoport, (amelyben R¹ hidrogénatom vagy alkilcsoport, R⁶ alkanoilcsoport, R⁵ jelentése a fenti és R⁵ alkoxi-alkilcsoport), azzal a feltétellel, hogy ha R³ egyes kötést jelent, R⁴ nem jelenthet helyettesített fenoxycsoportot.



(I)

A leírás terjedelme: 9 oldal, 6 ábra

HU 200173 B

A találmány 6-oxo-prostaglandin-származékok előállítására alkalmas közbelső termékek előállítására vonatkozik.

A 6-oxo-prostaglandin-származékok a VI képletű 6-oxo-PGE₁ és a VII képletű 6-oxo-PGF_{1α}.

Ezek és analógjaik szelektív és a proszttaglandinokra jellemző értékes gyógyászati hatást, különösen vérnyomáscsökkentő, gyomorsav kiválasztást és gyomorfekélyt gátló, méhösszehúzódt és magzatelhajtást stimuláló, luteolitikus és antinidációs hatást mutatnak és magas vérnyomás, perifériás keringési rendellenességek kezelésére, cerebrális trombózis és miokardialis infarktus kezelésére és megelőzésére, gyomorfekély kezelésére, terhesség megszakítására, nőtény emlősk szülésének megindítására, károsodott termékenység kezelésére és nőtény emlősk nemi ciklusának, fogamzásának és havi vérzésének szabályozására alkalmasak (l. a 4.215.142. számú amerikai egyesült államokbeli és a 2.753.986. számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírást).

A VIII képletű 2-dekarboxi-2-glikoloil-6-oxo-PGE₁ 6-oxo-PGE₁ származék szelektív és erős sejtvédő hatású és nagyon csekély toxicitású, a más proszttaglandinokra jellemző gyógyászati hatása aránylag gyenge és ezért sejtkárosodás kezelésére (különböző emberi szervezeten vagy rendszereken olyan betegségének kezelésére, amely sejtkárosodással jár, l. a 4.443.478. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást), igen hatékony szerként használható.

Ennek megfelelően a 6-oxo-prostaglandin analógok (így a 6-oxo-PGE₁ és 6-oxo-PGF_{1α} és analógjaik, amelyekre a későbbiekben 6-oxo-PG-ként utalunk) szelektívebb gyógyászati hatást mutatnak, ami az analógok módosított vázával függ össze, így remélhetőleg a jövőben gyógyszerre fejleszthetők.

Az [A] reakcióvázlaton a 6-oxo-PG-k előállítására alkalmas eljárást mutatunk be (l. a 4.215.142. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást), amelyben a THP tetrahidropiran-2-il-csoportot jelent. Ennek az eljárásnak hátránya, hogy sok eljárási lépést igényel.

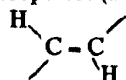
A 6-oxo-PGE₁ előállítására ismert eljárásokban az α-eldallanc a reakciósor különböző lépéseiben vezethető be. Azonban az ilyen eljárásokban csak a reakciólépések sorrendje változik. Az [A] reakcióvázlaton bemutatott eljárást úgy választottuk ki, hogy a legszemléletesebben lehessen összehasonlítani a találmány szerinti közbelső termékek felhasználásával megvalósított új előállítási eljárással.

Azt találtuk, hogy például a 6-oxo-PGE₁ új reakcióssal, új közbelső termékek felhasználásával is előállítható, mint azt a [B] reakcióvázlat mutatja, ahol THP jelentése a fenti.

Látható, hogy az (A) vegyületből kiindulva az ismert eljárás ([A] reakcióvázlat) szerint 9 lépés szükséges a 6-oxo-PGF₁ előállításához, míg a találmány intermedierek segítségével az eljárás ([B] reakcióvázlat) mindössze 4 lépésből áll. Emellett a [B] reakcióvázlat reakciói, így az acilezés és dekarboxilezés könnyen végrehajthatók. Végeredményben a [B] reakcióvázlat szerinti eljárás megvalósításához kevesebb időre van szükség és az összhozam is megnő,

ami az összköltség megfelelő mértékű csökkentéséhez vezet.

A találmány szerint (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő — ebben a képletben transz-vinilén-csoportot (azaz



csoportot) vagy etilén-csoportot (azaz $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ csoportot) jelent, R^2 hidrogén-atom, R^3 egyes kötés vagy 1—4 szénatomos alkilén-csoport, R^4 1—8 szénatomos alkilcsoport, 4—7 szénatomos cikloalkilcsoport, amely egy 1—6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített vagy fenoxi-csoport, amely egy halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített, R^5 tetrahidropiranyilcsoport, és W^1 $-\text{COOR}^1$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ vagy $-\text{CH}(\text{OR}^6)\text{CH}_2\text{OR}^5$, általános képletű csoport (amelyben R^1 1—4 szénatomos alkilcsoport, R^6 2—4 szénatomos alkanoilcsoport, R^5 jelentése a fenti és R^3 1—4 szénatomos alkoxi-(1—4 szénatomos)alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogy ha R^3 egyes kötést jelent, R^4 helyettesített fenoxicsopottól eltérő jelentésű.

Nyilvánvaló, hogy a leírásban és az igénypontokban a különböző szimbólumok meghatározásaiban az alkil- és alkilén-csoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek.

Az eddig említett és a leírásban a későbbiekben előforduló szerkezeti képletekben a szaggatott vonal (---) az α-konfigurációt, a vonal (—) a β-konfigurációt, a hullámos vonal (~~~~) pedig vagy az α- vagy a β-konfigurációt, vagy azok keverékét jelenti.

R^3 jelentésében az 1—4 szénatomos alkilén-csoport például metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-csoport vagy ezek izomerje lehet.

R^4 jelentésében az 1—8 szénatomos alkilcsoport például a metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil és oktilcsoport és ezek izomerjei.

Az R^4 -gyel jelölt legalább 1—6 szénatomos alkil-csoporttal helyettesített 4—7 szénatomos cikloalkilcsoport például az olyan ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilcsoport, amelyekben az előbbiek egy hidrogénatomja 1—6 szénatomos alkilcsoporttal van helyettesítve.

Az R^4 jelentésében a fenoxicsopott helyettesítő halogénatom például a fluor-, klór-, bróm- és jód-atom. Előnyös $-\text{R}^3-\text{R}^4$ csoportok például az n-pentil-, 1-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 4-metil-pentil-, 1,1-dimetil-pentil-, 1,2-dimetil-pentil-, 1,4-dimetil-pentil-, 1-etil-pentil-, 2-etil-pentil-, 1-propil-pentil-, 2-propil-pentil-, n-hexil-, 1-metil-hexil-, 2-metil-hexil-, 1,1-dimetil-hexil-, 1-etil-hexil-, 2-etil-hexil-, n-heptil-, 2-etil-heptil-, n-nonil-, n-undecil-, (1-propil)-ciklobutil-, (1-butil)-ciklobutil-, (1-pentil)-ciklobutil-, (2-propil)-ciklobutil-, (3-etil)-ciklobutil-, (3-propil)-ciklobutil-, (2-etil)-ciklopentil-, (2-propil)-ciklopentil-, (2-butil)-ciklopentil-, (3-butil)-ciklopentil-, (3-etil)-ciklohexil-, (4-metil)-ciklohexil-, (4-etil)-ciklohexil-, (4-propil)-ciklohexil-, (3-klór-fenoxi)-metil-, (4-klór-fenoxi)-metil- és (3-trifluor-metil-fenoxi)-metil-csoport; az n-pentil-, 2-metil-hexil-, 3-klór-fenoxi-metil- és 3-butil-ciklopentil-csoport.

Az (I) általános képletben W^1 $-\text{COOR}^1$ általános képletű csoport jelentésében az R^1 -gyel jelölt 1—4

szénatomos alkilcsoport például a metil-, etil-, propil-, butil-csoport és ezek izomerjei; a $\text{CH}(\text{OR})^3\text{CH}_2\text{OR}^5$ általános képletben R^6 jelentésként megadott 2—4 szénatomos alkanoil-csoportok például az acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril-csoport. A $-\text{COOR}^1$ és a $\text{CH}(\text{OR})^3\text{CH}_2\text{OR}^5$ általános képletű csoportok előnyösek.

R^1 —4 szénatomos alkilcsoportot, például metilcsoportot jelent; R^6 előnyösen acetilcsoportot jelent.

Az (a) általános képletű oldalláncban az $-\text{OR}^5$ csoport előnyös konfigurációja az α -konfiguráció.

Y előnyösen transz-vinilén-csoportot jelent.

A találmány az összes (I) általános képletű vegyületre, azaz az optikailag aktív, természetes vegyületre vagy annak enantiomerjére vagy ezek elegyeire, különösen a természetes vegyület és annak enantiomerje ekvimoláris elegyből álló racém formára vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületekben legalább 6 aszimmetria centrum van, azaz az 1-, 4-, 5-, 6- és 7-helyzetű szénatomok, és a 6-helyzetben kapcsolódó oldalláncban az a szénatom, amely az $-\text{OR}^5$ csoporthoz kapcsolódik. Ha a különböző szubsztituensek jelentésében az alkil- vagy alkilencsoportok elágazó szénláncúak, vagy ha R^4 jelentése helyettesített cikloalkilcsoport, további aszimmetria centrumok lehetségesek. Az aszimmetria centrumok izoméria fellépését okozzák. Az (I) általános képletű vegyületekben a biciklusos váz 1-, 5- és 7-helyzetű szénatomjához kapcsolódó helyettesítők (az alapot az 1-, 5-, 6-, 7- és 8-helyzetű szénatomból álló ciklo-pentán-gyűrű képezi) egymáshoz viszonyítva cisz-helyzetűek és a 6-helyzetű szénatomhoz kapcsolódó szubsztituens az 1-, 5- és 7-helyzetű szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensekhez viszonyítva transz-helyzetű. Természetes, hogy minden izomer és azok elegyei, mint már fentebb is említettük, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartoznak.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet aktivált formában — ebben a képletben a helyettesítők jelentése a fenti — a 4-helyzetben egy (IX) általános képletű sav reakcióképes aktívál, származékával acilezünk a $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{-ZW}$ oldallánc bevezetésére. A (II) általános képletű vegyület 4-helyzetben való szelektív acilezésére a (II) általános képletű vegyületet egy lítiumvegyülettel, például egy (X) általános képletű vegyülettel — ebben a képletben R^7 és R^8 jelentése azonos vagy különböző és mindegyik 1—6 szénatomos alkilcsoport vagy 3—6 szénatomos cikloalkilcsoport — vagy alkálifém-alkoxiddal, így nátrium-terc-butoxiddal vagy kálium-terc-butoxiddal vagy egy alkálifém-bisz(trimetil-szilil)-amiddal, így például nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amiddal, előnyösen lítium-diizopropil-amiddal reagáltatunk közömbös szerves oldószerben, például toluolban, tetrahidrofuranban, hexánban, pentánban vagy dietil-éterben, előnyösen toluolban — -78°C és -30°C közötti hőmérsékleten; a reakciót a (IX) általános képletű sor reakcióképes származékával is -78°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végez-

zük. Reakcióképes (IX) általános képletű savszármazékok például a savhalogenidek (előnyösen klorid), savanhidrid vagy diészter vegyület (amelyben W^4 -COOR¹ általános képletű csoport) vagy például terc-butil-klor-formiáttal képzett vegyes anhidrid.

A (II) általános képletű kiindulási anyagokat a következő irodalmi helyeken vagy szabadalmi leírásokban ismertetett eljárásokkal vagy azok nyilvánvaló módosításaival állíthatjuk elő:

(A) ha $-\text{R}^3$ - R^4 egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, akkor a 4.061.865. számú amerikai egyesült államokbeli, az 1.398.291. számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban és a 49-124048. és 50-101340. számú japán nyilvánossághozott szabadalmi bejelentésben ismertetett módszerrel, ha $-\text{R}^3$ - R^4 n-pentil-csoport, a J. Am. Chem. Soc. 92 397 (1970) irodalmi helyen leírt módszerrel állíthatók elő;

(B) ha R^3 egyes kötést vagy egyenes vagy elágazó szénláncú alkilencsoportot és R^4 helyettesített cikloalkilcsoportot jelent, a 3.966.792., 4.045.468., 4.061.865. és 4.117.119. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, valamint az 50-148339. és 53-25544. számú japán nyilvánossághozott szabadalmi bejelentésben ismertetett módszerrel állíthatók elő;

(C) ha R^3 egyenes vagy elágazó szénláncú alkilencsoport és R^4 helyettesített fenoxicsoporthoz a 4.065.632. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és az 1.214.209. számú japán szabadalmi leírásban ismertetett módszer használható.

Az acilezési reakcióhoz a reakcióképes karbon-savszármazékok a kereskedelembe kaphatók vagy ismert módszerekkel előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek a [C] reakcióvázlaton bemutatott reakcióssal a (III) általános képletű 6-oxo-PG-ké alakíthatók.

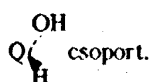
Az (I) általános képletű biciklusos vegyület 4-es helyzetében levő aszimmetriás szénatom R-konfigurációjú, S-konfigurációjú vagy ezek keveréke, de az aszimmetriás szénatom az (a) dekarboxilezési reakcióban eltűnik, és ezért a végtermék nincs kapcsolatban a 4-helyzetű aszimmetriás szénatommal.

A találmány szerinti vegyületekben az R^3 és R^4 hidroxil-védőcsoportok, amelyeket a [C] reakcióvázlat (c) lépésében hidrolízissel eltávolítunk, olyan csoportok, amelyek savas körülmények között, a molekula többi részeinek érintése nélkül eltávolíthatók.

A [C] reakcióvázlaton W^2 -COOR¹, $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ vagy $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OR}^5$ általános képletű csoport (amelyben a helyettesítők jelentése a fenti), W^3 -COOR¹, $-\text{CH}_2\text{OR}^5$, vagy $-\text{COOCH}_2\text{OR}^5$ általános képletű csoport (amelyben a különböző helyettesítők jelentése a fenti), W^4 -COOR¹, $-\text{CH}_2\text{OH}$ vagy $-\text{COCH}_2\text{OH}$ csoport (amelyekben a különböző helyettesítők jelentése a fenti), Q = O csoport vagy

és a többi helyettesítő jelentése a fenti,

azzal a megkötéssel, hogy W^4 nem jelenthet $-\text{COCH}_2\text{OH}$ csoportot, ha



A [C] reakcióvázlaton látható minden reakciólépést ismert módon végzünk.

Például az (a) dekarboxilezési lépést bázissal, például kálium-hidroxiddal vagy nátrium-hidroxiddal kevés szénatomos alkohol, így metanol vagy etanol és víz elegyében, szobahőmérsékleten és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük.

W^1 olyan $-\text{COOR}^1$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R^1 1–4 szénatomos alkilcsoport, az észter ebben a reakcióban szabad savvá hidrolizál. A szabad karbonsavat ismert módszerrel, ha metilészterre van szükség, például a könnyű tisztíthatóság miatt diazometánnal észteresítjük.

A (b) oxidációs lépést például

(1) dimetil-szulfid-N-klor-szukcinimid komplexszel, tioanizol-N-klor-szukcinimid komplexszel, dimetil-szulfid-klór-komplexszel, vagy tioanizol-klór komplexszel halogénezett szénhidrogénben, így kloroformban, metilén-kloridban, széntetrakloridban vagy toluolban, 0 °C és –30 °C közötti hőmérsékleten végzett reakcióval, majd trietil-aminos kezeléssel [I. J. Amer. Chem. Soc. 4, 7586 (1972)],

(2) króm-trioxid – piridin komplexszel (például Collins reagenssel) halogénezett szénhidrogénben, így kloroformban, metilén-kloridban vagy széntetrakloridban szobahőmérséklet és 0 °C közötti, előnyösen 0 °C hőmérsékleten;

(3) Jones reagenssel szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten vagy

(4) oxalil-klorid és dimetil-szulfoxid alkalmazásával halogénezett szénhidrogénben, így kloroformban vagy metilén-kloridban –50 °C és –60 °C közötti hőmérsékleten (Swern oxidáció) való reakcióval, majd trietil-aminos kezeléssel valósíthatjuk meg.

A (c) lépést, amelyben a védőcsoportot távolítjuk el, megvalósíthatjuk például:

(1) szerves sav, így ecetsav, propionsav, oxálsav vagy p-toluolszulfonsav vizes oldatában vagy szerves sav, így sósav vagy kénsav vizes oldatában szobahőmérséklet és 75 °C (előnyösen 45 °C) alatti hőmérsékleten, alkalmasan vízzel elegyedő szerves oldószer, például kevés szénatomos alkohol, így metanol vagy etanol (előnyösen metanol) vagy éter, így 1,2-dimetoxi-etán, dioxán vagy tetrahydrofuran, előnyösen tetrahydrofuran jelenlétében;

(2) szerves sav, így p-toluolszulfonsav vagy trifluor-ecetsav jelenlétében vízmentes alkanolban, így metanolban vagy etanolban 10 °C és 45 °C közötti hőmérsékleten végzett enyhe hidrolízissel.

A hidrolízist előnyösen sósav, víz és tetrahydrofuran, sósav, víz és metanol, ecetsav, víz és tetrahydrofuran vagy p-toluolszulfonsav és vízmentes metanol elegyében hajtjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületek 6-oxo-PG-kké való alakításához szükséges reakciókban a W^1 csoportot a W^2 és W^3 csoporton át alakítjuk W^4 csoporttá.

A W^1 , W^2 , W^3 és W^4 helyettesítőknek megfelelő csoportok átalakítását a következő táblázat szemlélteti:

TÁBLÁZAT

(a) lépés W^1 ———	(b) lépés W^2 ———	(c) lépés W^3 ———	W^4
$-\text{COOR}^1$ $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ $-\text{CHCH}_2\text{OR}^5$	$-\text{COOR}^1$ $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ $-\text{CHCH}_2\text{OR}^5$	$-\text{COOR}^1$ $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ $-\text{CHCH}_2\text{OR}^5$	$-\text{COOR}^1$ $-\text{CH}_2\text{OH}$ $-\text{CCH}_2\text{OH}$
OR^6	OH	O	O

A következő példák a találmány szerinti vegyületek előállítását és felhasználását mutatják be. Ezekben a példákban az NMR magmágneses rezonancia-spektrumot, az IR infravörös abszorpciós spektrumot és az MS tömegspektrumot jelent. A zárójelbe tett oldószerek a kromatográfiás elválasztásoknál az eluent vagy a kifejlesztésre alkalmazott oldószert jelentik. Ha másképp nem jelöljük, az IR-spektrumokat folyadékfilm módszerrel, az NMR-spektrumokat deutero-kloroformban (CDCl_3) vettük fel.

A kiindulási anyagok ismert vegyületek, a (XI) képletű 2-oxa-6-szin-formil-7-anti-(tetrahydropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on Wittig reakciójával, az egyes omega-láncok bevezetésével állíthatjuk elő. A reakciót az (A)–(D) nyilvánosságra hozott bejelentésekben leírták, ezért a példákban a kiindulási anyagoknak csak a fizikai jellemzőit adjuk meg.

1. példa

(E)-2-Oxa-4RS-(5-metoxi-karbonil-valeril)-6-szin-[3 α -(tetrahydropiran-2-il-oxi)-okt-1-enil]-7-anti-(tetrahydropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

Argon atmoszférában 30 ml száraz toluolhoz 3,4 ml diizopropil-amint adunk, az elegyet 0 °C-ra hűtjük és 5,00 g (E)-2-oxa-6-szin-[3 α -(tetrahydropiran-2-il-oxi)-okt-1-enil]-7-anti-(tetrahydropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on (kiindulási anyag) 70 ml száraz toluollal készül oldatát csepegtetjük hozzá kb. 30 perc alatt. Az elegyet további 30 percig –78 °C-on keverjük, majd 2,15 g 5-metoxi-karbonil-valeril-klorid [$\text{CH}_3\text{OCO}(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$] 10 ml száraz toluollal készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 1 órán át keverjük –78 °C-on, majd 0,5 ml vízzel és 5 ml tetrahydrofuránnal elegyítjük és szobahőmérsékletre melegítjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, így 6,5 g, cím szerinti dike-

tott kapunk, amelynek fizikai jellemzői a következők:

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:n-hexán= 2:1):

$R_f = 0,41$

NMR: delta= 5,6—5,2 (2H, m), 5,0 (1H, m), 4,62 (2H, bs), 4,2—3,2 (6H, m), 3,65 (1H, d), 3,64 (3H, s), 0,87 (3H, bt).

IR: ν = 1765, 1740, 1720, 1640 cm^{-1} .

MS: m/e= 494, 476, 463, 445, 374, 348.

Kiindulási anyag: (E)-2-oxa-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-okt-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

Vékonyréteg-kromatogram (Metil-acetát:n-hexán= 1:2):

$R_f = 0,38$;

NMR: delta= 5,6—5,3 (2H, m), 5,1—4,8 (1H, m), 4,8—4,5 (2H, m), 4,2—3,2 (6H, m), 2,8—2,0 (6H, m), 2,0—1,0 (20H, m), 0,88 (3H, t).

IR: ν = 2930, 2870, 1775 cm^{-1} .

Az 1. példában leírt eljárással a következő (a), (b), (c), (d) és (e) vegyületeket állítottuk elő:

1(a) példa

(E)-2-Oxa-4RS-(5-metoxi-karbonil-valeril)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-5 α -metil-non-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:n-hexán= 1:2):

$R_f = 0,47$.

NMR: delta= 5,6—5,2 (2H, m), 5,0 (1H, m), 4,62 (2H, bs), 4,2—3,2 (6H, m), 3,65 (1H, d), 3,64 (3H, s), 0,88 (6H, m).

IR: ν = 1765, 1740, 1720, 1640 cm^{-1} .

MS: m/e= 522, 504, 491, 420.

Kiindulási anyag: (E)-2-oxa-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-okt-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:n-hexán= 1:2):

$R_f = 0,37$.

NMR: delta= 5,6—5,1 (2H, m), 5,1—4,8 (1H, m), 4,8—4,6 (2H, m), 4,3—4,0 (2H, m), 4,0—3,7 (2H, m), 3,7—3,3 (2H, m), 2,9—2,4 (3H, m), 2,4—2,0 (3H, m), 2,0—1,0 (21H, m), 1,0—0,8 (6H, m).

IR: ν = 2930, 1775 cm^{-1} .

MS: m/e= 380, 363, 362, 278.

1(b) példa

(E)-2-Oxa-4RS-(5-metoxi-karbonil-pent-4-enil)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-5 α -metil-non-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:ciklohexán= 1:1):

$R_f = 0,54$.

NMR: delta= 6,94 (1H, m), 5,86 (1H, bd), 5,4—5,65 (1H, m), 5,3 (1H, m), 5,0 (1H, m), 4,7—6,55 (2H, m), 3,62 (3H, s), 0,89 (6H, m).

IR: ν = 1762, 1118, 1658, 973 cm^{-1} .

MS: m/e= 520, 502, 489, 471, 436, 418, 400, 374.

Kiindulási anyag: azonos az 1(a) példa kiindulási anyagával.

1(c) példa

(E)-2-Oxa-4RS-(5-metoxi-karbonil-valeril)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4-(3-klór-fenoxi)-but-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

NMR: delta= 7,3—6,5 (4H, m), 5,6—5,2 (2H, m), 5,0 (1H, m), 4,6 (4H, m), 4,2—3,2 (6H, m), 3,65 (1H, d), 3,64 (3H, m).

IR: ν = 1770, 1740, 1720, 1640, 1595, 1580 cm^{-1} .

MS: m/e= 566, 564, 548, 546, 535, 533.

Kiindulási anyag: (E)-2-oxa-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4-(3-klór-fenoxi)-but-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

NMR: delta= 7,3—6,6 (4H, m), 5,60 (2H, m), 4,90 (1H, m), 4,65 (2H, m), 4,5—3,3 (6H, m).

IR: ν = 1775, 1595, 1580 cm^{-1} .

MS: m/e= 508, 506, 424, 222.

1(d) példa

(E)-2-Oxa-4RS-(5-metoxi-karbonil-valeril)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4S,6S-etanodec-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

NMR: delta= 5,6—5,2 (2H, m), 4,95 (1H, m), 4,62 (2H, bs), 4,2—3,2 (6H, m), 3,65 (4H, s), 0,88 (3H, bt).

IR: ν = 1770, 1740, 1720, 1640 cm^{-1} .

MS: m/e= 548, 530, 517.

Kiindulási anyag: (E)-2-Oxa-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-5 α -metil-non-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:n-hexán= 1:3):

$R_f = 0,29$.

NMR: delta= 4,65 (2H, m), 4,06 (1H, m), 4,0—3,68 (3H, m), 3,58—3,22 (2H, m), 3,5 (2H, m), 2,95 (1H, m), 0,88 (3H, t).

IR: ν = 2940, 2850, 1775, 1460, 1440, 1435, 1380, 1350, 1320, 1310, 1260, 1200, 1180, 1160, 1130, 1075, 1030, 1020, 975 cm^{-1} .

MS: m/e= 406, 388, 365, 304, 286, 281, 229, 197, 174, 123.

1(e) példa

(E)-2-Oxa-4RS-(6RS-acetoxi-6-(2,4-dioxa-3-metil-hexil)-hexanoil)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4S,6S-etanodec-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

NMR: delta= 5,6—5,2 (2H, m), 5,00 (1H, m), 4,6 (4H, m), 4,2—3,2 (12H, m), 2,10 (3H, s), 1,32 (3H, d), 1,21 (3H, d), 0,88 (3H, bt).

IR: ν = 1765, 1740, 1720, 1640 cm^{-1} .

MS: m/e= 644, 584, 500.

Kiindulási anyag: azonos az 1(d) példa kiindulási anyagával.

2. példa

(E)-2-Oxa-4RS-[6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-hexanoil]-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4S,6S-etanodec-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on

0,34 ml diizopropil-amin és 5 ml száraz toluol elegyéhez argon atmoszférában, 0 °C-on és keverés közben 14,5 ml n-butillítiumot adunk.

Az elegyet -78 °C-ra hűtjük és 490 mg (E)-2-oxa-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4S,6S-etanodec-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on (kiindulási anyag) 5 ml száraz toluollal készült oldatát adjuk hozzá. 30 percig ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 276 mg 6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-kapronsav-metilészter 3 ml száraz toluolla! készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez.

1 órán át ugyanezen a hőmérsékleten keverjük, és azután szobahőmérsékletre melegítjük.

1 óra elteltével a reakcióelegyhez vizet adunk, majd oxálsavval semlegesítjük és etil-acetáttal extraháljuk.

Az extraktumot vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk.

A maradékot kovasavgélen oszlopkromatografáljuk n-hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét használva eluálószerként, így 380 mg cím szerinti terméket kapunk, amelynek fizikai jellemzői a következők:

Vékonyréteg-kromatogram (n-hexán:etil-acetát= 2:1):

R_f = 0,41.

NMR: delta= 5,6—5,2 (2H, m), 5,00 (1H, m), 4,62 (3H, m), 3,60 (1H, d, J=3Hz).

IR: ν = 1770, 1745, 1650 cm^{-1} .

MS: m/e= 586, 502.

Kiindulási anyag: azonos az 1(d) példa kiindulási anyagával.

L példa

(13E)-(9 α ,11 α ,15S)-6-Oxo-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-prosz-13-énsav

100 ml víz és metanol 1:1 arányú elegyet és 10 ml 5 mólos vizes kálium-hidroxid-oldatot adunk 6,5 g, az 1. példa szerint előállított diketonhoz, és az elegyet 2 órán át forraljuk.

Szobahőmérsékletre való hűtés után vizes oxalil-klorid oldatot adunk a reakcióelegyhez, majd a pH-t 5-re állítjuk, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk.

Az extraktumot csökkentett nyomáson bepároljuk, így 6,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek a vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke (etil-acetátban) 0,36.

Ezzel az eljárással a következő (a), (b), (d), (e) és (f) vegyületeket állítottuk elő.

I(a) példa

(13E)-(9 α ,11 α ,15S,17S)-6-Oxo-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,20-dimetil-prosz-13-énsav

Vékonyrétegkromatogram (etil-acetát):

R_f = 0,33.

Kiindulási anyag: (E)-2-oxa-4RS-(5-metoxi-karbonil-valeril)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-5 α -metil-non-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on (Az 1(a) példa szerint előállítva).

I(b) példa

(2E,13E)-(9 α ,11 α ,15S,17S)-6-Oxo-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,20-dimetil-prosz-13-énsav

5 Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát):

R_f = 0,20.

Kiindulási anyag: (E,E)-2-oxa-4RS-(5-metoxi-karbonil-pent-4-enoil)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-5 α -metil-non-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on (az 1(b) példa szerint előállítva).

I(d) példa

15 (13E)-(9 α ,11 α ,15S,16S,18S)-6-Oxo-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16,18-etano-20-etil-prosz-13-énsav

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát):

R_f = 0,21.

Kiindulási anyag: (E)-2-oxa-4RS-(5-metoxi-karbonil-valeril)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-5 α -metil-non-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on (az 1(d) példa szerint előállítva).

I(e) példa

25 (13E)-(1RS,9 α ,11 α ,15S,16S,18S)-(2-4-dioxa-3-metil-hexil)-1,9-dihidroxi-6-oxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16,18-etano-20-etil-prosz-13-én

30 Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:ciklohexán= 1:1):

R_f = 0,09.

NMR: delta= 5,5 (1H, m), 5,3 (1H, m), 4,7—4,4 (6H, m), 4,1—3,2 (12H, m), 1,18 (3H, t), 0,87 (3H, m).

IR: ν = 3470, 1710, 1132, 1018, 976 cm^{-1} .

Kiindulási anyag: (E)-2-Oxa-4RS-(6RS-acetoxi-6-(2,4-dioxa-3-metil-hexil)-hexanoil)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4S,6S-etanodec-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on (az 1(e) példa szerint előállítva).

I(f) példa

45 (13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-1,11,15-trisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-6-oxo-9 α -hidroxi-16,18-etano-20-etil-prosz-13-én

Vékonyréteg-kromatogram (ciklohexán:etil-acetát= 1:1):

R_f = 0,38

50 MNR: delta= 5,7—5,2 (2H, m), 4,8—4,5 (3H, m), 0,89 (3H, m).

IR: ν = 3450, 1710 (gyenge), 1020, 985 cm^{-1} .

MS: m/e= 644, 558, 545, 475, 459, 440.

Kiindulási vegyület: (E)-2-oxa-4RS-[6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-hexanoil]-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4S,6S-etanodec-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on (az 1(c) példa szerint előállítva).

I(c) példa

60 (13E)-(9 α ,11 α ,15S)-6-oxo-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16-(3-klór-fenoxi)-17,18,19,20-tetranorprosz-13-énsav-metilészter

65 Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:ciklohexán= 1:2):

R_f = 0,15.

NMR: delta = 7,38—6,70 (4H, m), 5,75—5,46 (2H, m), 3,67 és 3,66 (3H, mindegyik s).

IR: ν = 2945, 1740, 1720, 1590, 1580 cm⁻¹.

Kiindulási anyag: (E)-2-oxa-4RS-(5-metoxi-karbonil-valeril)-6-szin-[3 α -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-4-(3-klór-fenoxi)-but-1-enil]-7-anti-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-cisz-biciklo[3.3.0]oktan-3-on (az I(c) példa szerint előállítva).

A kiindulási anyagot az I. példában leírtak szerint dekarboxilezzük és a kapott szabad karbonsavat diazometánnal észteressítjük.

II. példa

(13E)-(11 α ,15S)-6,9-Dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-prosz-13-énsav

6,8 g, az I. példa szerint előállított 6-oxo-9-hidroxi-származékot 100 ml acetonban feloldunk, az elegyet —25 °C-ra hűtjük és keverés közben 1 ml, majd 5, 10, 30, 40 és 60 perccel később ismét 1—1 ml Jones reagenset adunk az elegyhez, és a keverést még egy órán át folytatjuk ugyanazon a hőmérsékleten. Ezután 3 ml izopropilalkoholt adunk a reakcióelegyhez, majd szobahőmérsékletre melegítjük, 200 ml vízzel elegyítjük és egyszer 200 ml, majd kétszer 100—100 ml etil-acetáttal extraháljuk.

Az extraktumot szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgel oszlopon kromatográfián tisztítjuk etil-acetát:n-hexán 3:7 — 4:6 arányú elegyét használva eluálószerként. Így 3,00 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek fizikai jellemzői a következők:

Vékonyréteg-kromatogram (diethyl-éter):

R_f = 0,36.

NMR: delta = 5,7—5,3 (2H, m), 4,8—4,6 (2H, m), 4,3—3,95 (2H, m), 3,95—3,7 (2H, m), 3,6—3,4 (2H, m), 2,9—2,2 (9H, m), 1,9—1,4 (18H, m), 1,4—1,1 (6H, m), 0,86 (3H, t).

MS: m/e = 434, 350, 332.

A II. példában leírt eljárásokkal a következő (a), (b), (c), (d), (e) és (f) vegyületeket állítjuk elő.

II(a) példa

(13E)-(11 α ,15S,17S)-6,9-dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,20-dimetil-prosz-13-énsav
Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:n-hexán-1:1):

R_f = 0,09.

NMR: delta = 5,7—5,3 (2H, m), 4,8—4,6 (2H, m), 4,3—4,0 (2H, m), 4,0—3,7 (2H, m), 3,7—3,3 (2H, m), 2,8—2,6 (3H, m), 2,6—2,2 (1H, m), 1,9—1,1 (25H, m), 1,0—0,8 (6H, m).

IR: ν = 2930, 1740, 1715 cm⁻¹.

MS: m/e = 462, 445, 378.

Kiindulási anyag: (13E)-(9 α ,11 α ,15S,17S)-6-oxo-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,20-dimetil-prosz-13-énsav (az I(a) példa szerint előállítva).

II(b) példa

(2E,13E)-(11 α ,15S,17S)-6,9-dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,20-dimetil-prosz-13-énsav

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát):

R_f = 0,28.

NMR: delta = 8,0 (1H, bs), 7,0 (1H, m), 5,8 (1H, d), 5,5 (2H, m), 4,7 (2H, m), 3,7—4,4 (4H, m), 3,3—3,6 (2H, m), 0,9 (6H, m).

Kiindulási anyag: (2E,13E)-(9 α ,11 α ,15S,17S)-6-oxo-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,20-dimetil-prosz-13-énsav (az I(b) példa szerint előállítva).

II(c) példa

(13E)-(11 α ,15S)-6,9-dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,18,19,20-tetranorprosz-13-énsav-metilészter

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:ciklohexán-1:2):

R_f = 0,31.

IR: ν = 1750, 1720, 1590, 1580 cm⁻¹.

NMR: delta = 7,30—6,56 (4H, m), 5,83—5,47 (2H, m), 4,90—4,56 (2H, m), 3,58 (3H, s).

Kiindulási anyag: (13E)-(9 α ,11 α ,15S)-6-oxo-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16-(3-klór-fenoxi)-17,18,19,20-tetranorprosz-13-énsav-metilészter (az I(c) példa szerint előállítva).

II(d) példa

(13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-6,9-Dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16,18-etano-20-etil-prosz-13-énsav

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát):

R_f = 0,46.

MS: m/e = 488, 404, 386, 279.

Kiindulási anyag: (13E)-(9 α ,11 α ,15S,18S)-6-oxo-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16,18-etano-20-etil-prosz-13-énsav (az I(d) példa szerint előállítva).

II(e) példa

(13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-1-(2,4-Dioxa-3-metil-hexil)-1,6,9-trioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16,18-etano-20-etil-prosz-13-én

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát:ciklohexán-1:1):

R_f = 0,36.

NMR: delta = 5,6 (1H, m), 5,4 (1H, m), 4,83 (3H, m), 4,78 (1H, q), 4,8—4,6 (2H, m), 4,7—4,4 (4H, m), 4,2—4,0 (1H, m), 4,09 (2H, d), 1,34 (3H, d), 1,19 (3H, t), 0,88 (3H, t).

IR: ν = 1743, 1715, 973 cm⁻¹.

MS: m/e = 575, 546, 529, 472, 444, 426, 421, 418, 400.

Kiindulási anyag: (13E)-(1RS,9 α ,11 α ,15S,16S,18S)-1-(2,4-dioxa-3-metil-hexil)-1,9-dihidroxi-6-oxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16,18-etano-20-etil-prosz-13-én (az I(e) példa szerint előállítva).

II(f) példa

(13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-1,11,15-trisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-6,9-dioxo-16,18-etano-20-etil-prosz-13-én

Vékonyréteg-kromatogram (ciklohexán:etil-acetát-2:1):

R_f = 0,24.

NMR: delta = 5,8—5,2 (2H, m), 4,85—4,5 (3H, m), 0,89 (3H, m).

IR: ν = 1743, 1710, 1032, 974 cm⁻¹.

MS: m/e = 558, 474, 456, 390, 372, 354.

Kiindulási anyag: (13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-1,11,15-trisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-6-oxo-9 α -hidroxil-16,18-etano-20-etil-proszt-13-én (az I(f) példa szerint előállítva).

III. példa

(13E)-(11 α , 15S)-6,9-Dioxo-11,15-dihidroxi-proszt-13-énsav (6-oxo-PGE1)

3,0 g, a II. példa szerint előállított 11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-származékot 50 ml ecetsav:víz:tetrahidropiran-2-il-oxi)-származékot 50 ml ecetsav:víz:tetrahidrofuran = 65:35:10 arányú elegyben feloldunk, és 10 percig 80 °C-on keverjük az oldatot. A jéggel való hűtés után 300 ml vizet adunk hozzá és az elegyet egyszer 500 ml, és kétszer 150—150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 3,2 g nyersterméket kapunk. A terméket kovasavgélen oszlopkromatográfián tisztítjuk etil-acetát:n-hexán 1:1 elegyet, etil-acetátot és végül metanol:etil-acetát = 1:5 arányú elegyét használva eluálószerként. Így 1,65 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek fizikai jellemzői a következők:

Vékonyréteg-kromatogram (1% ecetsavat tartalmazó etil-acetát):

R_f = 0,36.

Olvadáspont: 67—69 °C.

NMR: delta = 5,7—5,5 (2H, m), 4,8—4,2 (3H, br), 4,2—4,0 (2H, m), 2,85—2,6 (2H, m), 2,6—2,3 (7H, m), 1,7—1,4 (6H, m), 1,4—1,2 (6H, m), 0,87 (3H, t).

IR (CHCl₃): ν = 3400, 2940, 1745, 1714 cm⁻¹.

MS: m/e = 368 (M⁺), 350, 332.

A III. példában leírt eljárással a következő (a), (b), (c), (d), (e), (f) és (g) vegyületeket állítjuk elő.

III(a) példa

(13E)-(11 α ,15S,17S)-6,9-Dioxo-11,15-dihidroxi-17,20-dimetil-proszt-13-énsav

Vékonyréteg-kromatogram (1% ecetsavat tartalmazó etil-acetát):

R_f = 0,36.

NMR: delta = 5,56 (2H, m), 4,2—4,0 (2H, m), 4,3—3,6 (3H, br), 2,9—2,6 (3H, m), 2,6—2,3 (7H, m), 1,7—1,5 (4H, m), 1,5—1,1 (9H, m), 0,9 (6H, m).

IR: ν = 3350, 2920, 1735, 1710 cm⁻¹.

MS: m/e = 378, 360.

Kiindulási anyag: (13E)-(11 α ,15S,17S)-6,9-dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,20-dimetil-proszt-13-énsav (a II(a) példa szerint előállítva).

III(b) példa

(2E,13E)-(11 α ,15S,17S)-6,9-Dioxo-11,15-dihidroxi-17,20-dimetil-proszt-2,13-diénsav

NMR: delta = 6,97 (1H, dt), 5,80 (1H, d), 5,55 (2H, m), 4,6—3,8 (7H, m), 2,79 (1H, dd), 0,89 (6H, m).

IR: ν = 3600—2400, 1740, 1705, 1654, 973 cm⁻¹.

MS: m/e = 376, 358, 306, 277, 259, 249, 231.

Kiindulási anyag: (2E,13E)-(11 α ,15S,17S)-6,9-dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,

20-dimetil-proszt-2,3-diénsav (a II(b) példa szerint előállítva).

III(c) példa

(13E)-(11 α ,15S)-6,9-Dioxo-11,15-dihidroxi-16-(3-klór-fenoxi)-17,18,19,20-tetranorproszt-13-énsav-metilészter

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát):

R_f = 0,42.

NMR: delta = 7,31—6,72 (4H, m), 5,82—5,66 (2H, m), 4,60—4,40 (1H, m), 4,30—3,85 (5H, m), 3,65 (3H, s), 2,98—2,15 (10H, m), 1,68—1,45 (4H, m).

IR: ν = 2950, 2880, 1740, 1715, 1590, 1580 cm⁻¹.

Kiindulási anyag: (13E)-(11 α ,15S)-6,9-dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,20-dimetil-proszt-2,13-diénsav (a II(b) példa szerint előállítva).

III(c) példa

(13E)-(11 α ,15S)-6,9-Dioxo-11,15-dihidroxi-16-(3-klór-fenoxi)-17,18,19,20-tetranorproszt-13-énsav-metilészter

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát):

R_f = 0,42.

NMR: delta = 7,31—6,72 (4H, m), 5,82—5,66 (2H, m), 4,60—4,40 (1H, m), 4,30—3,85 (5H, m), 3,65 (3H, s), 2,98—2,15 (10H, m), 1,68—1,45 (4H, m).

IR: ν = 2950, 2880, 1740, 1715, 1590, 1580 cm⁻¹.

Kiindulási anyag: (13E)-(11 α ,15S)-6,9-dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-17,18,19,20-tetranorproszt-13-énsav-metilészter (a II(c) példa szerint előállítva).

III(d) példa

(13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-6,9-Dioxo-11,15-dihidroxi-16,18-etano-20-etil-proszt-13-énsav

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát):

R_f = 0,087.

Olvadáspont: 76—79 °C.

NMR: delta = 5,57 (2H, m), 4,09 (1H, m), 3,83 (1H, m), 2,78 (1H, dd), 0,88 (3H, m).

IR (KBr): ν = 3600—2400, 1747, 1728, 1708, 973 cm⁻¹.

MS: m/e = 404, 386, 279.

Kiindulási anyag: (13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-6,9-dioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16,18-etano-20-etil-proszt-13-énsav (a II(d) példa szerint előállítva).

III(e) példa

(13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-1-Hidroxi-metil-1,6,9-trioxo-11,15-dihidroxi-16,18-etano-20-etil-proszt-13-én [16S,18S)-2-dekarboxi-2-glikoloil-16,18-etano-omega-dihomo-6-oxo-PGE1]

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetát): hángyasav = 80:1):

R_f = 0,21.

Olvadáspont: 95—96 °C.

NMR: delta = 5,60 (2H, m), 4,24 (2H, s), 4,12 (1H, m), 3,86 (1H, m), 2,79 (1H, mdd), 0,88 (3H, m).

IR (KBr): ν = 3460, 1748, 1732, 1710, 1288, 970 cm⁻¹.

MS: m/e= 418, 400, 382, 369, 293, 257, 229.
 Kiindulási anyag: (13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-1-(2,4-dioxa-3-metil-hexil)-1,6,9-trioxo-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-16,18-etano-20-etil-proszt-13-én (a II(e) példa szerint előállítva).

III(f) példa

(13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-1-Trihidroxil-6,9-dioxo-16,18-etano-20-etil-proszt-13-én [16S,18S)-2-dekarboxi-2-hidroxil-metil-16,18-etano-omega-dihomo-6-oxo-PGE₁]

Vékonyréteg-kromatogram (etil-acetil:hangyasav= 400:5):

R_f= 0,18.

Olvadáspont: 92—95 °C.

NMR: delta= 5,6 (2H, m), 4,10 (1H, q), 3,84 (1H, q), 3,64 (2H, t), 2,79 (1H, dd), 2,70 (1H, m), 0,89 (3H, t).

IR (KBr): ν = 3420, 1747, 1710, 975 cm⁻¹.

MS: m/e= 390, 372, 364, 265, 247.

Kiindulási anyag: (13E)-(11 α ,15S,16S,18S)-1,11,15-trisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-6,9-dioxo-16,18-etano-20-etil-proszt-13-én (a II(f) példa szerint előállítva).

III(g) példa

(13E)-(9 α ,11 α ,15S)-6-Oxo-9,11,15-trihidroxiprooszt-13-énsav (6-oxo-PGF_{1 α})

Vékonyréteg-kromatogram (1% ecetsavat tartalmazó etil-acetát):

R_f= 0,18.

NMR (aceton-d₆): delta= 5,6—5,4 (2H, m), 4,5 és 4,1 (2x1/2H, m), 4,0 (1H, m), 3,8 (1H, m), 3,5—2,5 (4H, br), 2,9—2,7 (1H, m), 2,5—1,9 (9H, m), 1,8—1,4 (12H, m), 0,85 (3H, m).

IR (KBr): ν = 3420, 2940, 1700 cm⁻¹.

Kiindulási anyag: (13E)-(9 α ,11 α ,15S)-6-oxo-9-hidroxil-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-il-oxi)-13-én sav (az I. példa szerint előállítva).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek — ebben a képletben

Z transz-vinilén-csoportot vagy etilén-csoportot jelent,

R² hidrogénatom,

R³ egyes kötés vagy 1—4 szénatomos alkilén-csoport,

R⁴ 1—8 szénatomos alkilcsoport, 4—7 szénatomos cikloalkilcsoport, amely egy 1—6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített vagy fenoxycsoport, amely egy halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített,

R₅ tetrahidropiranilcsoport, és

W¹ -COOR¹, -CH₂OR⁵ vagy -CH(OR⁶)-

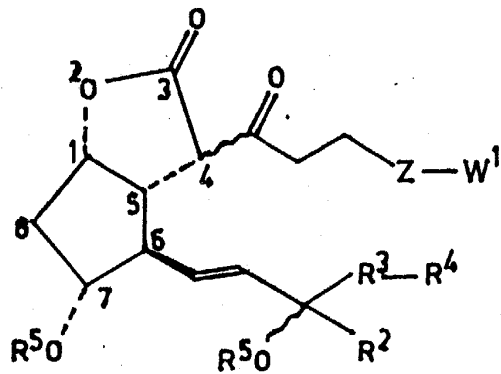
CH₂OR⁵ általános képletű csoport, amelyben R¹ 1—4 szénatomos alkilcsoport, R⁶ 2—4 szénatomos alkanolcsoport, R⁵ jelentése a fenti és R³, 1—4 szénatomos alkoxi-(1—4 szénatomos)alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogy ha R³ egyes kötést jelent, R⁴ helyettesített fenoxycsoporttól eltérő jelentésű — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet aktivált alakban — ebben a képletben Y, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti — a -CO(CH₂)₂-Z-W¹ oldallánc bevitelére egy (IX) általános képletű sav — ebben a képletben Z és W¹ jelentése a fenti — reakcióképes aktivált származékával a 4-es helyzetben acilezünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 4-es helyzetben a szelektív acilezést úgy hajtjuk végre, hogy a (II) általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű lítium-vegyülettel — ebben a képletben R² és R³ jelentése azonos vagy különböző és mindegyik 1—6 szénatomos alkilcsoportot vagy 3—6 szénatomos cikloalkilcsoportot jelent — vagy alkálifém-alkoxiddal vagy alkálifém-bisz(trialkil-szilil)-amiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, —78 °C és szobahőmérséklet között, majd a kapott vegyületet ezt követően a (IX) általános képletű sav reakcióképes származékával —78 °C és szobahőmérséklet között reagáltatjuk.

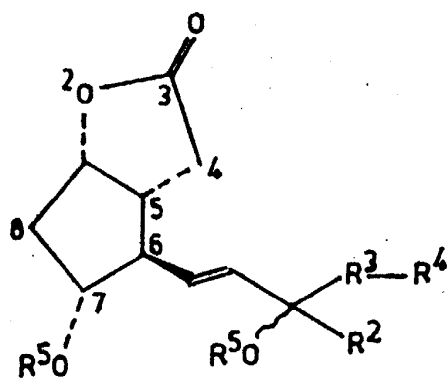
3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyületet lítium-diizopropil-amiddal reagáltatjuk.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IX) általános képletű vegyület reakcióképes származékaként savhalogenidet, savanhidridet, vagy egy diésztert — amelyben W¹ -COOR¹ általános képletű csoportot jelent — vagy vegyes anhidridet alkalmazunk.

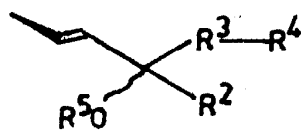
5. A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakcióképes származékként savkloridot alkalmazunk.



(I)

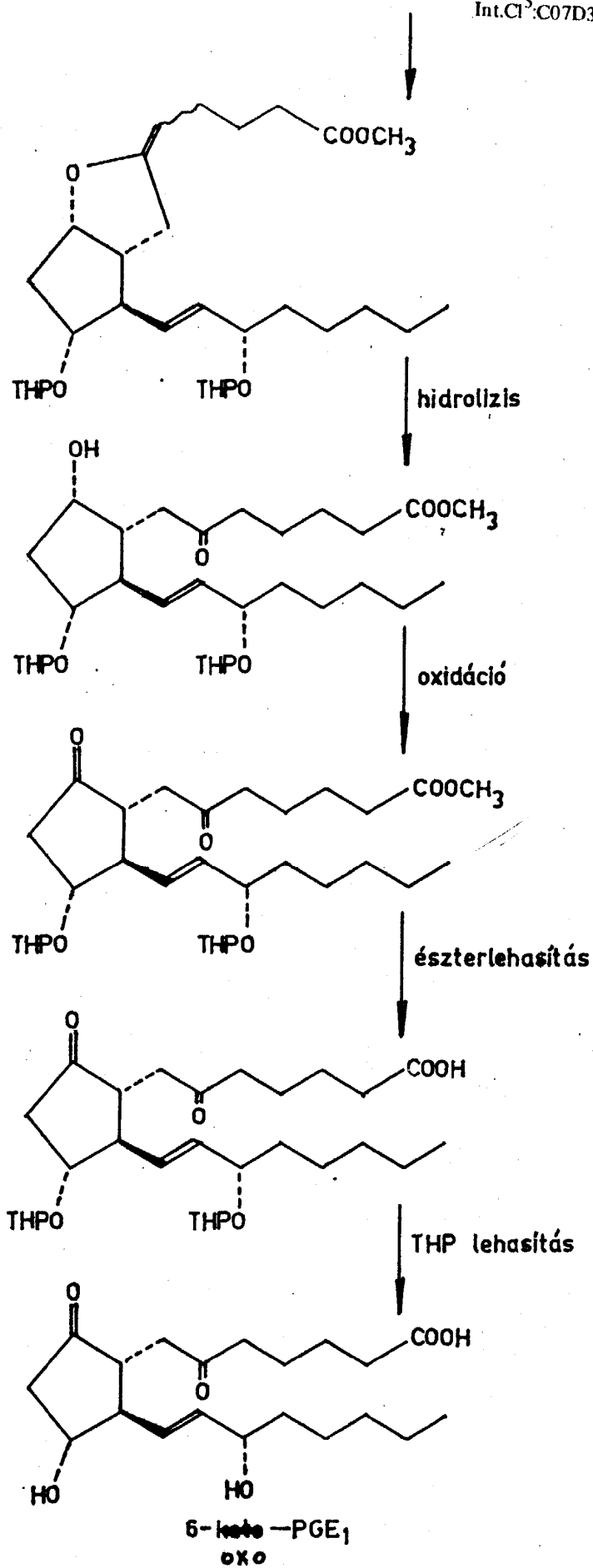


(II)

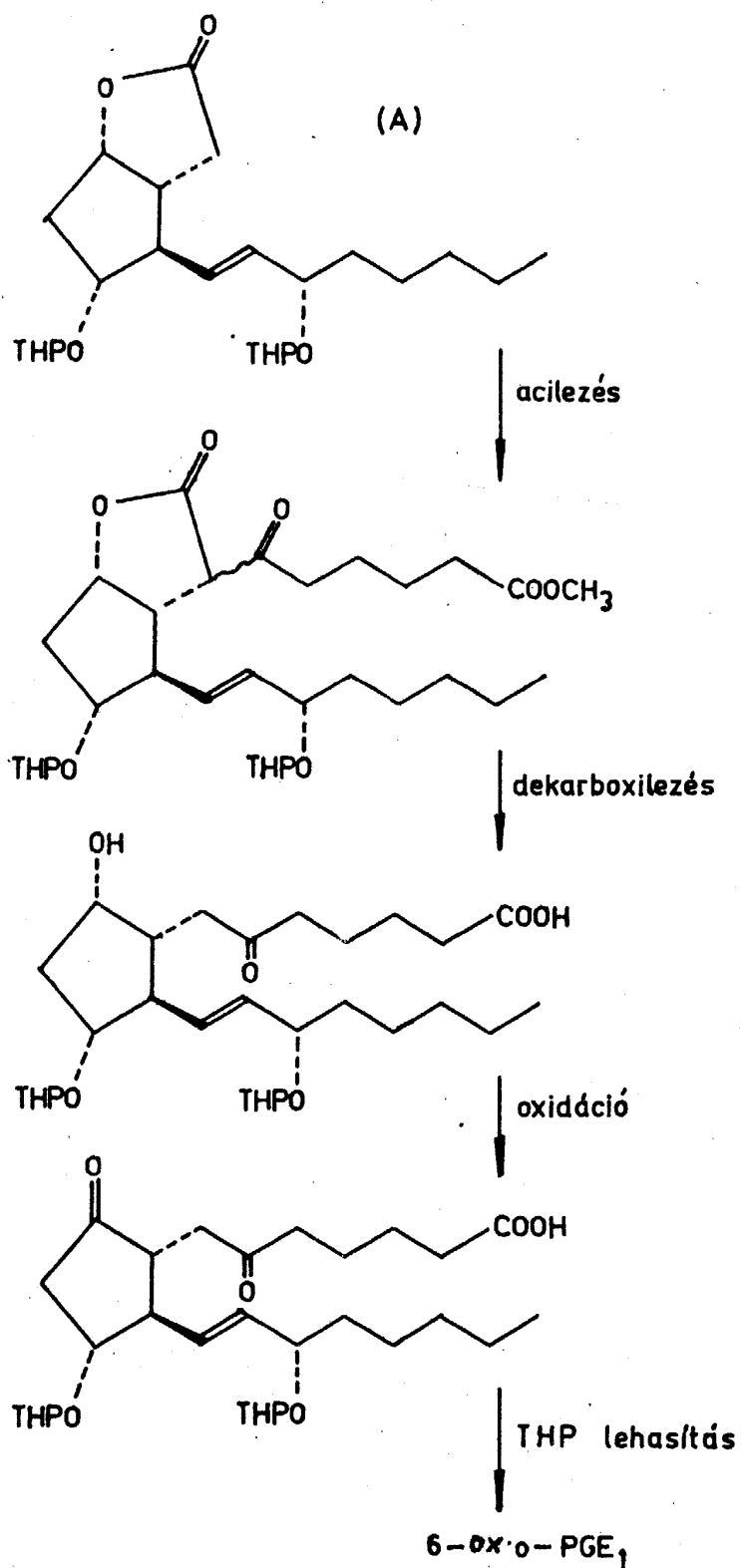


(a)

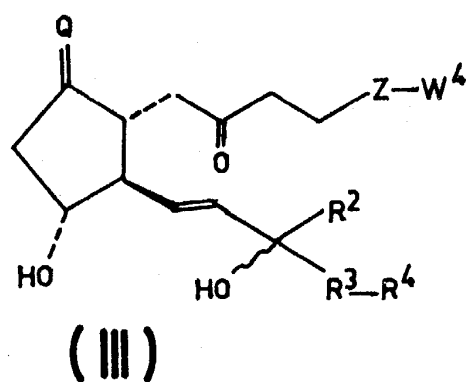
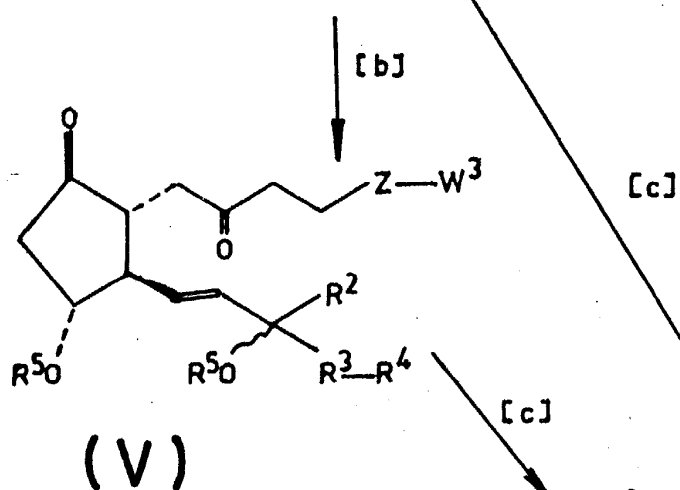
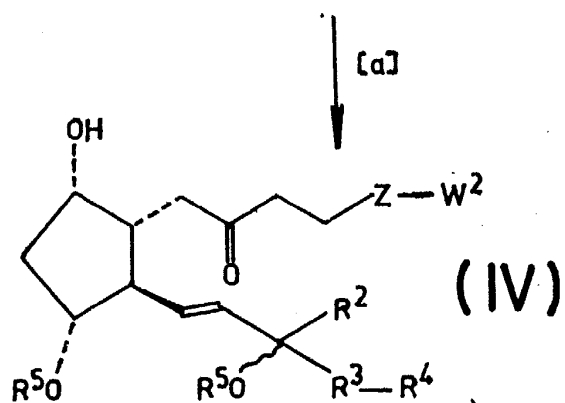
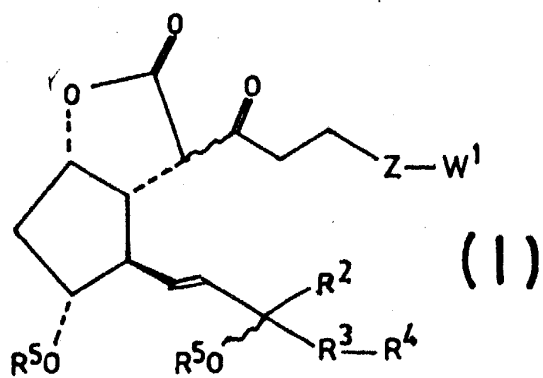


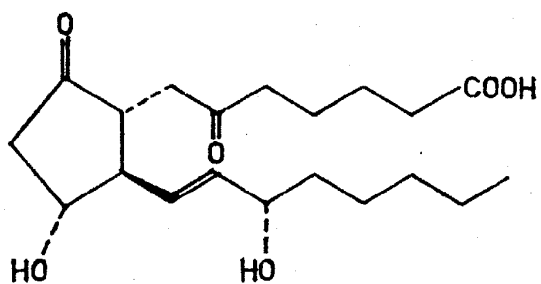
[A₂]

[B]

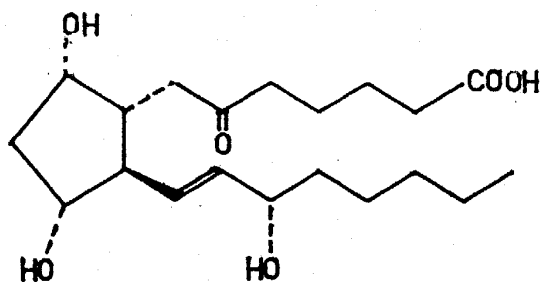


[c]

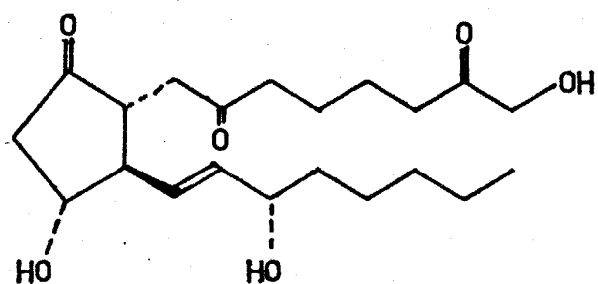




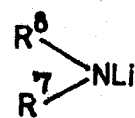
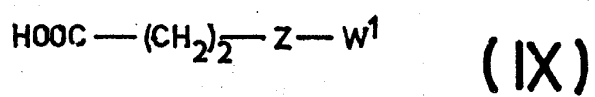
(VI)



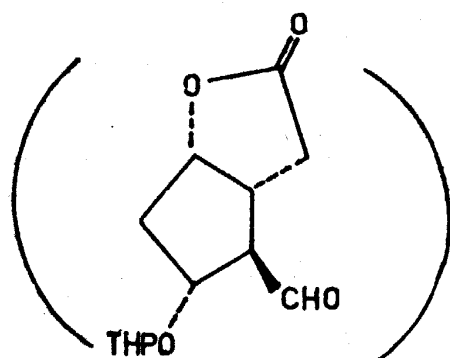
(VII)



(VIII)



(X)



(XI)