



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 667 265 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 69/716  
C 07 C 69/738  
A 61 K 31/22

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 1622/86

㉒ Anmeldungsdatum: 22.04.1986

㉓ Priorität(en): 23.04.1985 GB 8510277

㉔ Patent erteilt: 30.09.1988

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 30.09.1988

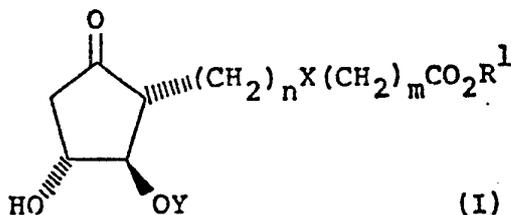
⑦③ Inhaber:  
Glaxo Group Limited, London W1Y 8DH (GB)

⑦② Erfinder:  
Collington, Eric W., Knebworth/Herts (GB)  
Finch, Harry, Hitchin/Herts (GB)  
Judd, Duncan B., St. Margarets/Ware/Herts (GB)

⑦④ Vertreter:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

⑤④ Cyclopentylether und ihre Herstellung sowie pharmazeutische Formulierung.

⑤⑦ Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben:



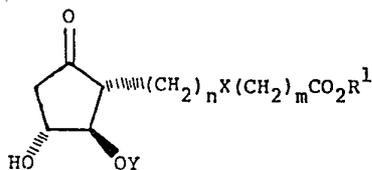
worin  
n = 1 oder 2;  
m = 2 bis 5 und X ist -CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;  
oder  
m = 1 bis 4 und X ist -CH=C=CH-;  
R<sup>1</sup> ist Phenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-,  
Methylthio-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Halogen-,  
R<sup>2</sup>OOC-, R<sup>2</sup>CONH-, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NCO-, H<sub>2</sub>NCONH-, CH<sub>3</sub>  
CONH(CONH<sub>2</sub>)CHCH<sub>2</sub>- oder C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONH(CONH<sub>2</sub>)  
CHCH<sub>2</sub>-phenyl, wobei R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder  
Phenyl, R<sup>2</sup> R<sup>2</sup> oder Phenyl, Hydroxyphenyl, Acetyl-  
aminophenyl oder Benzoylaminophenyl und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>  
Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeuten, oder 2-Naphthyl;

Y ist 3-Phenoxy-2-hydroxypropyl, wobei das Phenyl  
durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, C<sub>1-4</sub>-  
Alkylsulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, Halogen oder Trifluor-  
methyl substituiert sein kann und C<sub>2</sub> und C<sub>3</sub> der Propyl-  
gruppe zusammen bis zwei Methylgruppen tragen können.

Diese Verbindungen hemmen die Magensaftsekretion  
und schaffen einen gastro-intestinalen Zellschutz; sie kön-  
nen zur Verwendung bei der Behandlung von Geschwür-  
ren, besonders Magengeschwüren, formuliert werden.

## PATENTANSPRÜCHE

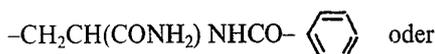
## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



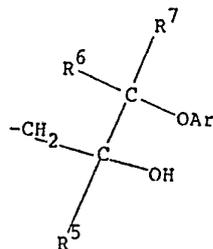
worin

- n 1 oder 2 ist;  
 m 2 bis 5 ist und X cis- oder trans-CH=CH- oder  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- darstellt; oder m 1 bis 4 ist und X  
 -CH=C=CH- darstellt;  
 R<sup>1</sup> ist

(a) Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl,  
 C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Methylthio, Methylsulfinyl,  
 Methylsulfonyl, Halogen, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, worin R<sup>2</sup> ein Wasser-  
 stoffatom oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder Phenyl ist, -NHCOR<sup>2</sup>, worin  
 R<sup>2</sup> wie vorstehend definiert ist oder eine Phenylgruppe, gege-  
 benenfalls substituiert durch Hydroxyl, CH<sub>3</sub>CONH- oder  
 Benzoylamino, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder  
 verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom  
 oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe bedeuten, -NHCONH<sub>2</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHCOCOCH<sub>3</sub> oder



(b) 2-Naphthyl; Y ist



worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  
 Methylgruppe bedeuten und wenigstens eines davon ein  
 Wasserstoffatom ist; und

Ar ist eine Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert  
 durch ein oder zwei Gruppen C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-  
 Alkylthio, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, Halogen  
 oder Trifluormethyl, und die Salze der Verbindungen, worin  
 R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom ist.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin X für  
 -CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- steht und m = 3, wenn  
 n = 1, und m = 2 oder 4, wenn n = 2; oder X ist  
 -CH=C=CH- und m = 2, wenn n = 1, und m = 1 oder  
 3, wenn n = 2.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R<sup>1</sup>  
 Phenyl ist, substituiert durch eine Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-  
 Alkanoyl, Methylthio, Methylsulfonyl, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -NHCOR<sup>2</sup>,  
 -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NHCONH<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NH-  
 COCH<sub>3</sub>, oder R<sup>1</sup> ist eine 2-Naphthylgruppe.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R<sup>1</sup>  
 Phenyl ist, substituiert durch eine Gruppe Methoxy, Acetyl,  
 -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Benzoylamino, -CONH<sub>2</sub>,  
 -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHCOCOCH<sub>3</sub>, oder R<sup>1</sup>  
 ist eine 2-Naphthylgruppe.

5. Verbindungen gemäss einem der vorhergehenden An-  
 sprüche, worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> Wasserstoffatome sind und Ar  
 Phenyl ist oder Phenyl, substituiert durch Fluor oder Chlor.

6. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin:

X ist -CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- und n ist 1 und m ist 3  
 oder n ist 2 und m ist 2 oder 4, oder X ist -CH=C=CH-  
 und n ist 1 und m ist 2, oder n ist 2 und m ist 1 oder 3; und

R<sup>1</sup> ist eine Phenylgruppe, substituiert durch eine Gruppe

5 Methoxy, Acetyl, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Benzoylamino,  
 -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NH-  
 COCH<sub>3</sub>, oder R<sup>1</sup> ist eine 2-Naphthylgruppe;

R<sup>5</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> sind Wasserstoffatome; und

10 Ar ist eine Phenylgruppe oder durch Fluor oder substi-  
 tuierte Phenylgruppe.

7. Verbindungen gemäss einem der vorhergehenden An-  
 sprüche, worin das die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> tra-  
 gende Kohlenstoffatom in der R-Konfiguration vorliegt.

15 8. Verbindung gemäss Anspruch 1, nämlich [1R-[1α(Z),  
 2β(R\*), 3α]](-)-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-  
 (2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-hepte-  
 noat.

9. Verbindung gemäss Anspruch 1, nämlich [1R-[1α(Z),  
 20 2β(R\*), 3α]](-)-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-  
 (2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-4-hepte-  
 noat.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine  
 Verbindung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche  
 25 zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trä-  
 gern.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss  
 Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer ent-  
 sprechenden Verbindung, worin die Ring-Hydroxygruppe  
 30 und die Hydroxygruppe in Y geschützt sind, die Schutzgrup-  
 pen abspaltet.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss  
 Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entspre-  
 chende Verbindung, worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom darstellt,  
 35 verestert.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der For-  
 mel I, worin X -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- darstellt und die anderen Sym-  
 bole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
 dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Ver-  
 40 bindung, worin X -CH=CH- oder eine Acetylengruppe  
 darstellt, reduziert.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der For-  
 mel I, worin X -CH=CH- darstellt und die anderen Sym-  
 bole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
 45 dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Ver-  
 bindung, worin X eine Acetylengruppe ist, selektiv reduziert.

15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der For-  
 mel I, worin X trans-CH=CH- darstellt und die anderen  
 Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen ha-  
 50 ben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende  
 Verbindung, worin X cis-CH=CH- ist, isomerisiert.

## BESCHREIBUNG

55 Prostaglandin E<sub>2</sub> ist eine natürlich vorkommende Sub-  
 stanz, die viele physiologische Wirkungen hat. Beispielsweise  
 inhibiert sie die Magensäuresekretion und schafft gastrointe-  
 stinalen Cyto-Schutz bzw. Zellschutz, erniedrigt den Blut-  
 druck, stimuliert und entspannt die glatte Muskulatur, inhibi-  
 60 biert die Blutplättchenaggregation und inhibiert die Lipo-  
 lyse.

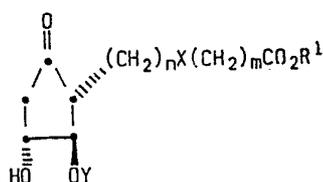
Synthetische PGE<sub>2</sub>-Analoge bieten die Möglichkeit ver-  
 schiedener Wirksamkeit, längerer Aktivitätsdauer und er-  
 höhter Selektivitätsbewirkung und sind daher von beträchtl-  
 65 chem Interesse.

Viele verschiedene PGE<sub>2</sub>-Analoge wurden in der Vergan-  
 genheit zur Verwendung in der Medizin vorgeschlagen, je-  
 doch nur in einem Fall wurden 13-Oxa-Verbindungen in die-

ser Hinsicht vorgeschlagen. So beschreibt die britische Patentbeschreibung 2 082 176A eine Gruppe von Verbindungen, welche 2-(Heptyloxy)-3-hydroxy-5-oxo-cyclopentanheptansäure und ein 15-Hydroxy-Derivat davon einschliessen. Von diesen Verbindungen wird gesagt, dass sie die Blutplättchenaggregation inhibieren und bronchidilatatorische Wirkung haben, und sie werden zur Verwendung als antithrombotische und anti-asthmatische Mittel vorgeschlagen.

Es wurde nun eine neue Gruppe von Cyclopentylethern gefunden, die eine Aktivität vom PGE<sub>2</sub>-Typ haben. Verbindungen in dieser Klasse haben ein besonders nützlichies Profil biologischer Wirkung. Insbesondere hat sich gezeigt, dass sie eine hohe Wirkung und verlängerte Wirkungsdauer im Hinblick auf die Inhibierung von der Magensäuresekretion und gastro-intestinalem Cyto-Schutz haben, und sie sind daher von Interesse bei der Behandlung von Geschwüren, insbesondere Magengeschwüren.

Die Erfindung schafft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (1)



worin

n = 1 oder 2;

m = 2 bis 5 und

X cis- oder trans-CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeutet oder m = 1 bis 4 und X bedeutet -CH=C=CH-;

R<sup>1</sup> bedeutet

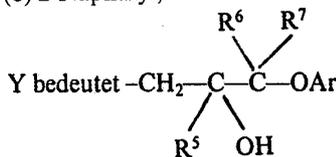
(a) Phenyl [gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Methylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Halogen (z.B. Chlor oder Brom), -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> [worin R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder Phenyl ist], -NHCOR<sup>2</sup> [worin R<sup>2</sup> wie vorstehend definiert ist oder eine Phenylgruppe bedeutet, gegebenenfalls substituiert

durch Hydroxyl, CH<sub>3</sub>-CONH- oder -CONH-,

-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> [worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe sind], -NHCONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHC(O)CH<sub>3</sub> oder

-CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHCO-] oder

(b) 2-Naphthyl;



worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe sind und wenigstens eines ist ein Wasserstoffatom; und

Ar ist eine Phenylgruppe (gegebenenfalls substituiert durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Halogen- oder Trifluormethylgruppen); und die physiologisch annehmbaren Salze davon.

Die hier angegebene Strukturformel soll so verstanden werden, dass sie die Enantiomeren jeder der betreffenden

Verbindungen einschliesst sowie Mischungen der Enantiomeren einschliesslich der Racemate.

Im allgemeinen sind die Verbindungen der Formel (1), worin das die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> tragende Kohlenstoffatom und/oder das Kohlenstoffatom in der Gruppe Y, das die -OH-Gruppe trägt (besonders die erste), in R-Konfiguration und Mischungen, die solche Isomere enthalten, sind bevorzugt.

Die oben bei der Definition der Verbindungen der Formel (1) erwähnten Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein.

Wenn R<sup>1</sup> in den Verbindungen der Formel (1) Phenyl, substituiert durch eine Gruppe -CO<sub>2</sub>H, ist, vermögen die Verbindungen Salze mit Basen zu bilden. Beispiele für geeignete Salze sind Alkalimetall (z.B. Natrium und Kalium)-salze.

In Verbindungen, worin X -CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ist, ist m vorzugsweise 3, wenn n für 1 steht, und m ist vorzugsweise 2 oder 4, wenn n für 2 steht. Wenn X

-CH=C=CH- ist, ist m vorzugsweise 2 und n = 1, und 1 oder 3, wenn n = 2.

Wenn X -CH=CH- ist, ist es vorzugsweise cis-CH=CH-.

(1) Wenn R<sup>1</sup> eine substituierte Phenylgruppe ist, kann sie beispielsweise Phenyl, substituiert in meta-, ortho- oder insbesondere para-Stellung durch ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Gruppe Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Acetyl, Propionyl, Methylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, -CO<sub>2</sub>H,

-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>-, -NHCHO,

-NHCOCH<sub>3</sub>, Benzoylamino, (Acetylamino)-benzoylamino, (Hydroxy)-benzoylamino, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHC(O)CH<sub>3</sub> oder

-CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHCO- sein.

Besonders nützliche Substituenten, welche an einer substituierten Phenylgruppe R<sup>1</sup> vorhanden sein können, umfassen die Gruppen C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Methylthio, Methylsulfonyl, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -NHCOR<sup>2</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> [worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie für Formel (1) definiert sind], -NHCONH<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHC(O)CH<sub>3</sub>.

Besonders nützliche Substituenten dieses Typs schliessen Methoxy, Acetyl, Methylthio, Methylsulfonyl, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Benzoylamino, (p-Acetylamino)-benzoylamino, (p-Hydroxy)-benzoylamino, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHC(O)CH<sub>3</sub> ein.

Die Gruppe R<sup>1</sup> ist vorzugsweise eine substituierte Phenylgruppe, wo der Substituent in meta-, ortho- oder besonders para-Stellung sein kann, oder eine 2-Naphthylgruppe.

Verbindungen, worin R<sup>1</sup> eine Phenylgruppe, substituiert (besonders in para-Stellung) durch eine Gruppe Methoxy, Acetyl, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Benzoylamino, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHC(O)CH<sub>3</sub>, ist oder R<sup>1</sup> eine 2-Naphthylgruppe bedeutet, sind besonders nützlich.

In der Gruppe Y sind R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> vorzugsweise Wasserstoffatome. Verbindungen, worin R<sup>5</sup> = H oder -CH<sub>3</sub> und R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> Wasserstoffatome sind, sind ebenfalls bevorzugt.

Wenn die Ar-Phenylgruppe substituiert ist, kann der Substituent in meta-, ortho- oder para-Stellung sein und kann beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Methylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl sein. Vorzugsweise ist nur ein einziger Substituent vorhanden, besonders in der para-Stellung. Im allgemeinen ist Ar

vorzugsweise Phenyl oder Phenyl, substituiert durch Halogen, besonders Fluor oder Chlor.

Die vorstehend angegebenen, bevorzugten Ausführungsformen gelten nicht nur getrennt, sondern auch in Kombination mit einer oder mehreren der erwähnten anderen bevorzugten Möglichkeiten.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemässen Verbindungen hat demnach die Formel (1), worin

X ist  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  und  $n = 1$  und  $m = 3$  oder  $n = 2$  und  $m = 2$  oder  $4$ , oder X ist  $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-$  und  $n = 1$  und  $m = 2$  oder  $n = 2$  und  $m = 1$  oder  $3$ ;

$\text{R}^1$  ist eine Phenylgruppe, substituiert (vorzugsweise in para-Stellung) durch eine Gruppe Methoxy, Acetyl,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ , Benzoylamino,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ , oder  $\text{R}^1$  ist eine 2-Naphthylgruppe;

$\text{R}^2$  ist ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  sind Wasserstoffatome; und

Ar ist Phenyl oder durch Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl.

Verbindungen dieses Typs, worin das die Gruppe  $-(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^1$  tragende Kohlenstoffatom in der R-Konfiguration ist, sind besonders bevorzugt. Besonders bevorzugte Verbindungen dieses Typs sind solche, worin  $\text{R}^1$  eine Phenylgruppe, substituiert (vorzugsweise in para-Stellung) durch Benzoylamino oder  $-\text{CONH}_2$ , besonders das erstere, ist.

Eine besonders nützliche Gruppe von Verbindungen gemäss der Erfindung ist die folgende:

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-Acetylphenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Acetylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z)-2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z, S\*), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $+$ )-[2-(Acetylamino)-3-amino-3-oxopropyl]-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-3-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z)-2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-Methyl-4-[[7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-1-oxo-5-heptenyl]-oxy]-benzoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-2-Naphthalenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ ]]-4-Methoxyphenyl-7-[2-[3-(4-fluorophenoxy)-2-hydroxypropoxy]-3-hydroxy-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-4-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ , 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Benzoylamino)-phenyl-3-

hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentanheptanoat; und

[1R-[1 $\alpha$ (E), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat.

Eine besonders nützliche Gruppe von Verbindungen dieses Typs umfasst:

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-Acetylphenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Acetylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-3-(Benzoylamino)phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-Methyl-4-[[7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-1-oxo-5-heptenyl]-oxy]-benzoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-2-Naphthalenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ ]]-4-Methoxyphenyl-7-[2-[3-(4-fluorophenoxy)-2-hydroxypropoxy]-3-hydroxy-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-4-heptenoat; und

[1R-[1 $\alpha$ , 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Benzoylamino)-phenyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentanheptanoat.

Eine weitere wichtige Gruppe von Verbindungen gemäss der Erfindung mit besonders nützlichen physiko-chemischen Eigenschaften, die sie für pharmazeutische Zubereitungen sehr geeignet machen, umfasst:

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-Acetylphenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Acetylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-[4-(Acetylamino)-benzoylamino]-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z, S\*), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $+$ )-[2-(Acetylamino)-3-amino-3-oxopropyl]-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-3-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-( $-$ )-Methyl-4-[[7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-1-oxo-5-heptenyl]-oxy]-benzoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]-2-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z)-2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]-2-Naphthalenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ ]-4-(Methylsulfonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-[2-hydroxy-3-[4-(methylthio)-phenoxy]-propoxy]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]-(-)-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-4-heptenoat;

[1R-[1 $\alpha$ (Z)-2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]-(-)-4-(Benzoylamino)-phenyl-9-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-7-nonenoat; und

[1R-[1 $\alpha$ , 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]-(-)-4-(Benzoylamino)-phenyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentanheptenoat.

Eine besonders bevorzugte Verbindung gemäss der Erfindung ist [1R-[1 $\alpha$ (Z)-2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]-(-)-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat.

Verbindungen der Formel (1) inhibieren die Magensäure-Sekretion, wie dies beispielsweise durch ihre Fähigkeit zur Inhibierung der Histamin-induzierten sekretorischen Reaktionen am perfundierten Rattenmagen nach der Methode von Gosh M.N. und Schild in Br. J. Pharmacol., 1958, 13, 54, modifiziert nach Parsons M.E., Ph.D. Thesis, University of London, 1969, bestimmt wurde.

Die Verbindungen schaffen auch gastro-intestinalen Zellschutz, wie dies beispielsweise durch ihre Fähigkeit zur Inhibierung von Ethanol-induzierten Verletzungen bei der Ratte bei Bewusstsein nach der Methode von Robert et al. in Gastroenterology, 1979, 77, 433, modifiziert durch Verwendung von 5 mg/kg/s.c. Indomethacin vor der Verabreichung der Testverbindung bestimmt wurde.

Die Verbindungen sind demnach von Interesse bei der Vorbeugung und/oder Behandlung von Geschwüren bzw. Magengeschwüren. Sie können auch bei der Behandlung von anderen Zuständen, welche wegen der Hypersekretion von Magensäure auftreten, verwendet werden. Sie können in üblicher Weise mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern formuliert werden, z.B. für orale, bukkale, parenterale oder rektale Verabreichung.

Die Verbindungen können zur oralen Verabreichung beispielsweise als Tabletten, Kapseln, Pulver, Lösungen oder Sirupe, hergestellt durch übliche Mittel mit annehmbaren Exzipienten, formuliert werden.

Die Verbindungen können zur parenteralen Verabreichung durch Bolusinjektionen oder kontinuierliche Infusion formuliert werden. Formulierungen zur Injektion können in Einheitsdosisform in Ampullen oder in Mehr-Dosis-Behältern mit zugesetztem Konservierungsmittel dargeboten werden.

Zur bukkalen Verabreichung können die Verbindungen als Tabletten oder Pastillen in üblicher Weise formuliert werden; und zur rektalen Verabreichung können Zusammensetzungen, wie Suppositorien oder Retentionsklistiere, beispielsweise enthaltend übliche Suppositorienbasen, wie Kakaobutter oder ein anderes Glycerid, verwendet werden.

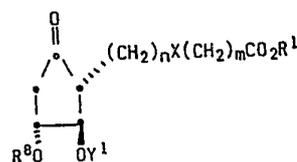
Die Verbindungen werden vorzugsweise oral verabreicht, z.B. in Mengen von 0,5 bis 300  $\mu$ g/kg Körpergewicht, 1 bis 4 Mal täglich. Zur parenteralen Verabreichung können die Verbindungen in Mengen von 0,01 bis 10  $\mu$ g/kg Körpergewicht 1 bis 4 Mal täglich verabreicht werden. Die genaue Dosis wird natürlich vom Alter und der Kondition des Patienten abhängen.

Geeignete Methoden zur Herstellung der erfindungsge-

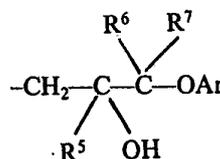
mässen Verbindungen sind nachstehend beschrieben, wobei die verschiedenen Gruppen und Symbole wie vorstehend definiert sind, sofern nicht anders angegeben.

(a) Verbindungen der Formel (1) können durch Abspaltung der Schutzgruppe einer entsprechenden Verbindung, worin die Ring-Hydroxygruppe und die Hydroxygruppe in Y geschützt sind, hergestellt werden.

Die geschützten Verbindungen haben demnach die Formel (2)



worin R<sup>8</sup> eine geeignete Hydroxyl-Schutzgruppe ist [z.B. Tetrahydropyran-2-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Ethoxyethyl, Tri-(hydrocarbyl)-silyl oder Arylmethyl] und Y' ist als eine Gruppe



definiert.

Die beiden R<sup>8</sup>-Gruppen in den Verbindungen der Formel (2) sind zweckmässig die gleichen, sie können jedoch auch gewünschtenfalls verschieden sein.

Wenn R<sup>8</sup> Tri-(hydrocarbyl)-silyl ist, können die Hydrocarbyl-Substituenten dieselben oder verschieden sein, z.B. C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>7-20</sub>-Arylalkyl und C<sub>6-20</sub>-Arylgruppen. Solche Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Allyl, Phenyl und Benzyl. Bevorzugte Hydrocarbylgruppen sind C<sub>1-4</sub>-Alkyl, z.B. Methyl und t-Butyl. Trimethylsilyl- und t-Butyldimethylsilylgruppen sind besonders bevorzugt.

Bedeutet R<sup>8</sup> eine Arylmethylgruppe, kann sie bis zu 20 Kohlenstoffatome enthalten, z.B. Benzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl.

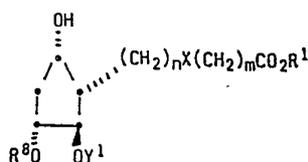
Die Methode, welche zur Abspaltung der Schutzgruppe bei der geschützten Hydroxylgruppe verwendet wird, wird von der Natur des Restes R<sup>8</sup> abhängen, jedoch kann im allgemeinen Säurehydrolyse oder Reduktion angewandt werden.

So kann beispielsweise, wenn R<sup>8</sup> eine Tetrahydropyran-2-yl-, Tetrahydrofuran-2-yl- oder Ethoxyethylgruppe ist, die Abspaltung der Schutzgruppe mit einer Säure durchgeführt werden. Geeignete Säuren umfassen anorganische Säuren, wie Salzsäure, und organische Säuren, wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure. Geeignete Lösungsmittel umfassen Ether (z.B. Diethylether, Dioxan und Tetrahydrofuran), halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Dichlormethan), Kohlenwasserstoffe (z.B. Toluol), dipolare, aprotische Lösungsmittel (z.B. Aceton, Acetonitril, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid) sowie Alkohole (z.B. Methanol, Ethanol und Ethylenglykol). Falls erwünscht, können die Lösungsmittel in Kombination mit Wasser verwendet werden. Die Reaktion kann bei irgendeiner geeigneten Temperatur, wie von 0 bis 50 °C, z.B. 40 bis 50 °C, durchgeführt werden.

Eine Tri-(hydrocarbyl)-silyl-Gruppe kann beispielsweise entfernt werden durch saure Hydrolyse, z.B. mit verdünnter Mineralsäure oder Trifluoressigsäure, oder durch Behandlung mit Fluoridionen (z.B. aus einem quaternären Ammo-

niumfluorid, wie Tetra-n-butylammoniumfluorid) oder durch Behandlung mit wässrigem Fluorwasserstoff. Arylmethylgruppen können durch Reduktion, z.B. durch Hydrogenolyse, entfernt werden, z.B. mit einem Edelmetall-Katalysator, wie Platin oder Palladium, oder durch Behandlung mit einer Lewissäure (z.B. Bortrifluorid-etherat) in Anwesenheit eines Thiols, z.B. Ethanthiol, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei beispielsweise Raumtemperatur.

Verbindungen der Formel (2) können durch Oxidation einer Verbindung der Formel (3)



mit beispielsweise Pyridiniumchlorchromat in Anwesenheit eines Puffers (z.B. Natriumacetat) in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan) bei einer geeigneten Temperatur (z.B.  $-10^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur) hergestellt werden. Alternativ kann die Oxidation mit Dimethylsulfoxid, aktiviert durch N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, in Anwesenheit von Pyridiniumtrifluoracetat in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei z.B.  $-10^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur durchgeführt werden. Andere, übliche Oxidationsmethoden können ebenfalls verwendet werden, z.B. Jones-Reagens.

Zwischenverbindungen der Formel (3) können hergestellt werden durch allgemein in der europäischen Patentbeschreibung 160 495 beschriebene Verfahren.

Es sei erwähnt, dass die Methode (a) der Abspaltung der Schutzgruppe gewöhnlich angewandt wird im Zusammenhang mit der Bildung der Cyclopentylring-Oxogruppe durch Oxidation. So können die Verbindungen der Formel (1) im allgemeinen hergestellt werden durch Oxidieren einer entsprechenden Verbindung der Formel (3).

Die Bildung der Ring-Oxogruppe kann jedoch vor der Einführung der gewünschten  $\text{R}^1$ -Gruppe durch Veresterung (z.B. durch die folgende Methode b) ) bewirkt werden und die Schutzgruppen können anschliessend entfernt werden.

(b) Die Verbindungen der Formel (1) können auch durch Veresterung der entsprechenden Carbonsäuren, d.h. der Verbindungen, worin  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom ist, durch übliche Methoden hergestellt werden. So kann beispielsweise eine Verbindung der Formel (1) hergestellt werden durch Überführung der entsprechenden Carbonsäure in ein aktiviertes Derivat (z.B. ein entsprechendes gemischtes Anhydrid), das beispielsweise gebildet ist durch Reaktion eines Alkylchlorformiat (z.B. Isobutylchlorformiat) oder eines Säurechlorids (z.B. Pivaloylchlorid) in Gegenwart einer geeigneten Base, z.B. Triethylamin oder Pyridin. Das aktivierte Derivat kann dann mit einer geeigneten Verbindung  $\text{R}^1\text{OH}$  umgesetzt werden, die entweder bekannte Verbindungen sind oder kann durch Methoden, analog denjenigen, wie sie für die Herstellung bekannter Verbindungen verwendet werden, hergestellt werden. Geeignete Lösungsmittel umfassen dipolare, aprotische Lösungsmittel (z.B. Aceton, Acetonitril und Dimethylformamid) und halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Dichlormethan). Die Reaktion kann bei irgendeiner geeigneten Temperatur, z.B. von  $0^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur, durchgeführt werden.

Die gleiche Gruppe von Verbindungen der Formel (1) kann auch hergestellt werden, indem man die entsprechende Carbonsäure zunächst mit Dicyclohexylcarbodiimid in Anwesenheit von 4-Dimethylaminopyridin umsetzt und dann

das Produkt mit einem Phenol  $\text{R}^1\text{OH}$  behandelt. Diese Reaktion wird zweckmässig bei einer geeigneten Temperatur, z.B.  $0^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur, in einem Lösungsmittel, wie Ether oder Dichlormethan, durchgeführt.

Die Carbonsäuren, die als Ausgangsmaterialien für diese Reaktion benötigt werden, können nach Methoden hergestellt werden, die allgemein in der europäischen Patentbeschreibung 160 495 beschrieben sind.

(c) Verbindungen der Formel (1), worin X eine  $-\text{CH}_2-$   $\text{CH}_2-$ -Gruppe ist, können durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung, worin X eine cis- oder trans- $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe oder eine Acetylengruppe bedeutet, hergestellt werden. Geeignete Methoden der Reduktion umfassen Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, z.B. Palladium, auf einem Träger (z.B. Kohlenstoff). Geeignete Lösungsmittel umfassen Ethylacetat, Ethanol und Methanol.

(d) Verbindungen der Formel (1), worin X die Gruppe  $-\text{CH}=\text{CH}-$  bedeutet, können hergestellt werden durch selektive Reduktion einer entsprechenden Verbindung, worin X eine Acetylengruppe bedeutet. Geeignete Methoden für die Reduktion umfassen Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, z.B. Palladium auf einem Träger (z.B.  $\text{CaCO}_3$  oder  $\text{BaSO}_4$ ) und vergiftet beispielsweise mit Blei oder Chinolin. Geeignete Lösungsmittel umfassen Ethylacetat und Methanol. Diese Reaktion ist insbesondere zur Herstellung von Verbindungen geeignet, bei denen X cis- $\text{CH}=\text{CH}-$  ist.

Die als Ausgangsmaterialien benötigten Acetylene können aus den entsprechenden acetylenischen Säuren durch Veresterung unter Verwendung der oben beschriebenen Methoden hergestellt werden. Die Acetylsäuren-Zwischenprodukte können hergestellt werden durch Methoden, die allgemein in der europäischen Patentbeschreibung 160 495 beschrieben sind.

(e) Verbindungen der Formel (1), worin X eine trans- $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe ist, können hergestellt werden durch Isomerisierung einer entsprechenden Verbindung, worin X eine cis- $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe bedeutet.

Die Isomerisierung kann beispielsweise bewirkt werden durch Behandlung der entsprechenden cis-Verbindung mit Toluol-p-sulfinsäure in Dioxan (z.B. bei Rückfluss) oder Azo-bis-isobutyronitril und Thiophenol unter Verwendung von beispielsweise einem Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel (z.B. Benzol) bei irgendeiner geeigneten Temperatur bis zur Rückflusstemperatur.

Die Verfahren bei den Methoden (b-e) können auch auf Verbindungen der Formeln (2) und (3) angewandt werden und die Produkte anschliessend in Verbindungen der Formel (1) nach den vorstehend beschriebenen Methoden überführt werden.

Wenn ein spezielles Enantiomeres der Formel (1) erforderlich ist, so sollten bei den obigen Verfahren die Ausgangsmaterialien mit der gewünschten stereochemischen Konfiguration verwendet werden. Solche Ausgangsmaterialien können beispielsweise unter Anwendung der Methoden, wie sie in der europäischen Patentbeschreibung 160 495 beschrieben sind, aus einem enantiomeren Zwischenprodukt, wie in der europäischen Patentbeschreibung 74 856 beschrieben, hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen sind in  $^{\circ}\text{C}$  angegeben; «getrocknet» bedeutet Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat; TLC bedeutet Dünnschichtchromatographie auf Siliciumdioxid; die Chromatographie wurde an Siliciumdioxidgel bzw. Silikagel durchgeführt.

Die folgenden Abkürzungen werden verwendet: ER – Ether; EA – Ethylacetat; PE – Petroether (Kp.  $60-80^{\circ}$ , sofern nicht anders angegeben); DIBAL – Diisobutylaluminiumhydrid; THF – Tetrahydrofuran;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – Dichlorme-

than; CHCl<sub>3</sub> – Chloroform; CHBr<sub>3</sub> – Bromoform; DMF – Dimethylformamid; DMSO – Dimethylsulfoxid; EtOH – Ethanol; MeOH – Methanol; CH<sub>3</sub>CN – Acetonitril; Et<sub>3</sub>N – Triethylamin; N.T.P. – Normaltemperatur und -druck.

#### Zwischenverbindung 1

[1S-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$  (2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-7-[5-Hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptensäure

#### Zwischenverbindung 2

[1S-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-Methyl-7-[5-hydroxy-2-[2-methyl-3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat

#### Zwischenverbindung 3

(a) [1S-[1 $\beta$ (Z), 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-Methyl-7-[2-[3-(4-fluorphenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat

(b) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-Methyl-7-[2-[3-(3-Chlorphenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat

(c) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-Methyl-7-[5-Hydroxy-2-[3-[4-(methylthio)-phenoxy]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat

#### Zwischenverbindung 4

[3aR-[3 $\alpha\alpha$ , 4 $\alpha$ (2R\*), 5 $\beta$ , 6 $\alpha\alpha$ ]]-Hexahydro-4-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-2H-cyclopenta[b]furan-2-ol

#### Zwischenverbindung 5

[1R-[1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 8R\*(R\*)]]-8-(2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy)-6-(phenylmethoxy)-2-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-3-on

#### Zwischenverbindung 6

[1S-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$  (2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-Methyl-9-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-7-nonenoat

Die Zwischenverbindungen 1 bis 6 werden hergestellt, wie es in der europäischen Patentbeschreibung 160 495 beschrieben ist.

#### Zwischenverbindung 7

Methyl-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-benzoat

Eine Lösung von 10 g Methyl-4-hydroxybenzoat in 60 ml EA mit einem Gehalt von 3,5 ml gesättigter, etherischer HCl wurde mit 12 ml Dihydropyran behandelt und die Lösung 24 h bei Raumtemperatur stengelassen. Eine weitere Menge Dihydropyran (12 ml) und 3,5 ml etherische HCl wurden zugesetzt und die Lösung 17 h stengelassen. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und der Rückstand in 100 ml ER gelöst und mit 2 x 50 ml 2N NaOH-Lösung und 50 ml Salzlösung gewaschen und dann getrocknet. Durch Eindampfen erhielt man einen Rückstand, der bei Reinigung durch Chromatographie unter Verwendung von ER-Toluol (3/97) als Eluiermittel die Titelverbindung als weissen Feststoff (10,2 g) ergab, Fp. 58 bis 62°.

#### Zwischenverbindung 8

4-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-benzoesäure

Eine Suspension von 10,0 g Zwischenverbindung 7 in

200 ml MeOH und 30 ml 5N NaOH-Lösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf etwa 50 ml eingedampft und mit 100 ml Wasser verdünnt. Das Gemisch wurde durch Hyflo filtriert und das Filtrat mit 2 x 30 ml ER gewaschen und durch tropfenweise Zugabe von 5N Salzsäure angesäuert. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und ergab die Titelverbindung als weissen Feststoff (8,25 g), Fp. 138 bis 399 °C.

#### 10 Zwischenverbindung 9

N-(4-Hydroxyphenyl)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-benzamid

Eine Lösung von 8,1 g Zwischenverbindung 8 in 200 ml trockenem THF bei 0° wurde mit 6,0 ml Et<sub>3</sub>N und dann mit 5,4 ml Pivaloylchlorid behandelt und das Gemisch dann 30 min bei 0° gerührt. Eine Lösung von 3,0 g 4-Aminophenol in 30 ml DMF wurde zugesetzt und das Gemisch 17 h bei Raumtemperatur und 1,5 h bei 80 °C gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in 200 ml ER gelöst. Eingiessen in 200 ml Wasser lieferte einen Niederschlag, der abfiltriert und aus EA-MeOH kristallisiert wurde. Man erhielt die Titelverbindung als weissen Feststoff (5,6 g), Fp. 173 bis 174°.

#### 25 Zwischenverbindung 10

(a) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-4-Acetylphenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,45 g Zwischenverbindung 1 in 15 ml trockenem CH<sub>3</sub>CN bei -10° wurde mit 0,2 ml Et<sub>3</sub>N und nachfolgend mit 0,14 ml Isobutylchlorformiat behandelt. Nach 45-minütigem Rühren wurden 0,23 g p-Hydroxyacetophenon zugegeben. Das Rühren wurde 2 h -10 bis 0° fortgeführt und die Mischung dann mit Wasser verdünnt und mit 3 x 50 ml ER extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 75 ml 10%iger Kupfersulfatlösung und 10 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet. Eindampfen lieferte einen Rückstand, der nach Reinigung mittels Chromatographie unter Verwendung von ER-PE (40-60°) (2/1) als Eluiermittel die Titelverbindung als Gummi ergab (0,43 g). IR (CHBr<sub>3</sub>): 3550, 1753, 1678 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +19,6° (MeOH).

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise aus der Zwischenverbindung 1 und dem geeigneten Phenol hergestellt:

(b) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-4-(6Acetylamino)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3425, 1750, 1690 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +7,9° (MeOH).

(c) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-4-(Aminocarbonyl)-aminol-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3510, 3410, 1748, 1682 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +15,4° (MeOH).

(d) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat. 0,18 g Pivaloylchlorid wurden zu einer Lösung von 0,7 g Zwischenverbindung 1 und 0,38 g Et<sub>3</sub>N in 5 ml trockenem DMF bei 0° gegeben. Nach 10 min wurde eine Lösung von 0,53 g 4-(Benzoylamino)-phenol in 2 ml DMF zugesetzt und das Rühren 6 h bei 0° und 18 h bei Raumtemperatur fortgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 150 ml EA verdünnt und nacheinander mit 2 x 50 ml Wasser, 2 x 50 ml 10%iger Kupfersulfatlösung, 50 ml Wasser und 50 ml Salzlösung gewaschen. Der getrock-

nete organische Extrakt wurde eingedampft und ergab einen Rückstand, der durch Chromatographie auf Et<sub>3</sub>N-desaktiviertem Siliciumdioxid unter Verwendung von Cyclohexan-EA (1/1) als Eluierungsmittel gereinigt wurde. Man erhielt die Titelverbindung als Gummi (0,55 g). IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3425, 1750, 1673 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20° (CHCl<sub>3</sub>).

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie die Zwischenverbindung 10d aus der Zwischenverbindung 1 und dem geeigneten Phenol erhalten:

(e) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-(+)-4-[4-(Acetylamino)-benzoyl-amino]-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3520, 3425, 1745, 1690, 1670 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20,6° (CHCl<sub>3</sub>).

(f) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-(+)-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3400, 1755, 1672 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20° (CHCl<sub>3</sub>).

(g) [1S-[1α(Z,R\*), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-(+)-4-[2-(Acetylamino)-3-amino-3-oxopropyl]-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3500, 3400, 1745, 1690, 1660 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24° (CHCl<sub>3</sub>).

(h) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-(+)-3-(Benzoylamino)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3700–3100, 1755, 1677 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +27° (CHCl<sub>3</sub>).

(i) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3530, 1750, 1740, 1626 cm<sup>-1</sup>.

(j) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-Methyl-4-[[7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-1-oxo-5-heptenyl]-oxy]-benzoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3590, 3520, 1750, 1715 cm<sup>-1</sup>.

(k) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-(+)-4-[[[4-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-phenyl]-carbonyl]-amino]-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; aus Zwischenverbindungen 1 und 9; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3420, 1748, 1668 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +21° (CHCl<sub>3</sub>).

(l) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-2-(Benzoylamino)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3440, 1728, 1688, 1516 cm<sup>-1</sup>.

(m) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-2-Naphthalenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3530, 1750 cm<sup>-1</sup>.

(n) [1S-[1α(Z), 2β, 3α, 5α]]-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[2-methyl-3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 12a; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3430, 1750, 1675 cm<sup>-1</sup>.

(o) [1S-[1α(Z), 2β, 3α, 5α]]-4-Methoxyphenyl-7-[2-[3-(4-fluorphenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 12b; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3590, 3530, 1748 cm<sup>-1</sup>.

(p) [1S-[1α(Z), 2β, 3α, 5α]]-4-(Methylthio)-phenyl-7-[2-[3-(3-chlorphenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 12c; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3520, 1750 cm<sup>-1</sup>.

(q) [1S-[1α(Z), 2β, 3α, 5α]]-4-(Methylsulfonyl)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-[4-(methylthio)-phenoxy]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 12d; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 1758 cm<sup>-1</sup>.

(r) [1S-[1α, 2β(2S\*), 3α, 5α]]-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-4,5-heptadienoat, aus Zwischenverbindung 12e; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3405, 3600–3200, 1960, 1758, 1675 cm<sup>-1</sup>.

(s) [1S-[1α(Z), 2β(S\*), 3α, 5α]]-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-4-heptenoat, aus Zwischenverbindung 12f; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3420, 1750, 1678 cm<sup>-1</sup>.

(t) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-4-(Benzoylamino)-phenyl-9-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-7-nonenoat, aus Zwischenverbindung 12g; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3420, 1748, 1672 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 11

(a) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-(–)-4-Acetylphenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat

Eine gerührte Lösung von 0,39 g Zwischenverbindung 10a in 4 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 0,4 ml trockenem DMSO wurde mit 0,5 g Dicyclohexylcarbodiimid und anschliessend mit 0,17 g Pyridiniumtrifluoracetat behandelt. Nach 5 h bei Raumtemperatur wurde das Gemisch in 50 ml Wasser gegossen und mit 3 × 75 ml ER extrahiert. Eindampfen der getrockneten Extrakte lieferte einen Rückstand, der mittels Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid gereinigt wurde. Man erhielt die Titelverbindung in Form eines farblosen Gummis (0,27 g); IR (CHBr<sub>3</sub>): 1760, 1743, 1680 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –13,7 (MeOH).

Die folgende Verbindung wurde auf ähnliche Weise hergestellt.

(b) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-(+)-4-(Acetylamino)-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10b; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3420, 1740, 1685 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>18,6</sup> = +16,7 (MeOH).

(c) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-5-[(Aminocarbonyl)-amino]-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat

Eine kalte (0°), gerührte Suspension von 0,15 g Zwischenverbindung 10c und 0,05 g wasserfreiem Natriumacetat in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde mit 0,13 g Pyridiniumchlorchromat behandelt. Das Gemisch wurde 30 min bei 0° und 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mittels Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als Gummi (0,09 g); TLC EA Rf 0,3.

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise hergestellt:

(d) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-(–)-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10d; IR

(CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1740, 1675 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11° (CHCl<sub>3</sub>).

(e) [1R-[1α(Z)-2β(2R\*), 3α]]-(—)-4-(Acetylamino)-benzoylamino-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10e; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3420, 1740, 1690, 1670 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5° (CHCl<sub>3</sub>).

(f) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-(—)-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10f; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3525, 3405, 1742, 1675, 1599 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -16,3° (CHCl<sub>3</sub>).

(g) [1R-[1α(Z, S\*), 2β(2R\*), 3α]]-(—)-4-[2-(Acetylamino)-3-amino-3-oxopropyl]-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10 g; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3505, 3400, 1740, 1690, 1665 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3,4° (CHCl<sub>3</sub>).

(h) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-(—)-3-(Benzoylamino)-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10h; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1742, 1680, 1526 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7° (CHCl<sub>3</sub>).

(i) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10i; IR (CHBr<sub>3</sub>): 1740, 1622 cm<sup>-1</sup>.

(j) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-Methyl-4-[[7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-1-oxo-5-heptenyl]-oxy]-benzoat; aus Zwischenverbindung 10j; IR (CHBr<sub>3</sub>): 1745, 1720 cm<sup>-1</sup>.

(k) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-(—)-4-[[[4-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-phenyl]-carbonyl]-amino]-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10k; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3435, 1745, 1720, 1672 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8,9° (CHCl<sub>3</sub>).

(11l) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-2-(Benzoylamino)-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10 l; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3440, 1760, 1740, 1678 cm<sup>-1</sup>.

(11m) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-2-Naphthalenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10m; IR (CHBr<sub>3</sub>): 1745 cm<sup>-1</sup>.

(11n) [1R-[1α(Z), 2β, 3α]]-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[2-[2-methyl-3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-oxo-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10n; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1740, 1672 cm<sup>-1</sup>.

(11o) [1R-[1α(Z), 2β, 3α]]-4-Methoxyphenyl-7-[2-[3-(4-fluorophenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-oxo-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10o; IR (CHBr<sub>3</sub>): 1744 cm<sup>-1</sup>.

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie Zwischenverbindung 11a hergestellt.

(11p) [1R-[1α(Z)-2β, 3α]]-4-(Methylthio)-phenyl-7-[2-[3-(3-chlorphenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-oxo-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10p; IR (CHBr<sub>3</sub>): 1742 cm<sup>-1</sup>.

(q) [1R-[1α(Z), 2β, 3α]]-4-(Methylsulfonyl)-phenyl-7-[2-[3-[4-(methylthio)-phenoxy]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-oxo-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10q; IR (CHBr<sub>3</sub>): 1740 cm<sup>-1</sup>.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise wie Zwischenverbindung 11c hergestellt.

(r) [1R-[1α, 2β(2R\*), 3α]]-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-4,5-heptadienoat, aus Zwischenverbindung 10r; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3410, 1962, 1742, 1676 cm<sup>-1</sup>.

(s) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-4-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10s; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1742, 1675 cm<sup>-1</sup>.

(t) [1R-[1α(Z), 2β(2R\*), 3α]]-4-(Benzoylamino)-phenyl-9-[5-oxo-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-7-nonenoat, aus Zwischenverbindung 10t; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1742, 1678 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 12

(a) [1S-[1α(Z), 2β, 3α, 5α]]-7-[5-Hydroxy-2-[2-methyl-3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-heptensäure

Eine Lösung von 0,98 g Zwischenverbindung 2 in 15 ml MeOH wurde mit 6 ml 5N NaOH-Lösung behandelt. Nach 30 min wurde das Gemisch in 100 ml Wasser gegossen und mit 150 ml ER extrahiert. Die wässrige Lösung wurde mit 150 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung angesäuert und dann mit 4 × 50 ml EA extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, man erhielt die Titelverbindung als Gummi (0,88 g); IR (CHBr<sub>3</sub>): 3510, 3400–2500, 1730, 1708 cm<sup>-1</sup>.

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise hergestellt.

(b) [1S-[1α(Z), 2β, 3α, 5α]]-7-[2-[3-(4-Fluorphenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptensäure, aus Zwischenverbindung 3a; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3510, 3400–2400, 1730, 1708 cm<sup>-1</sup>.

(c) [1S-[1α(Z), 2β, 3α, 5α]]-7-[2-[3-(3-Chlorphenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptensäure, aus Zwischenverbindung 3b; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3590, 3510, 3700–2400, 1730, 1705 cm<sup>-1</sup>.

(d) [1S-[1α(Z), 2β, 3α, 5α]]-7-[5-Hydroxy-2-[3-[4-(methylthio)-phenoxy]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptensäure, aus Zwischenverbindung 3c; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3600–2500, 1730, 1708 cm<sup>-1</sup>.

(e) [1S-[1α, 2β(2S\*), 3α, 5α]]-7-[5-Hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-4,5-heptendiensäure, aus Zwischenverbindung 15; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3500, 1920, 1730 cm<sup>-1</sup>.

(f) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-7-[5-Hydroxy-2-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-4-heptensäure  
1,11 g (3-Carboxypropyl)-triphenylphosphoniumbromid und 0,58 g Kalium-tert.-butoxid in 10 ml trockenem THF wurden 45 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Eine Lösung von 0,58 g Zwischenverbindung 19 in 10 ml trockenem THF wurde zugesetzt und das Rühren 1 h bei Umgebungstemperatur fortgesetzt. Man gab eine weitere identische Menge an vorgebildetem Ylid zu dem Reaktionsgemisch und

rührte weitere 1,5 h. 20 ml Wasser wurden zugegeben und das Gemisch mit 3 × 50 ml ER gewaschen. Die organischen Waschwasser wurden mit 2 × 20 ml 8%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung rückextrahiert. Die vereinigten, wässrigen Extrakte wurden mit 30 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl behandelt und das Produkt mit 3 × 50 ml ER extrahiert. Die Extrakte wurden mit 15 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt die Titelverbindung als Öl (0,55 g); IR (CHBr<sub>3</sub>): 3500, 3600–2300, 1728, 1710 cm<sup>-1</sup>.

Die folgende Verbindung wurde auf ähnliche Weise wie Zwischenverbindung 12a hergestellt.

(g) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-7- [5-Hydroxy-2-[3-phenoxy-2- [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-7-nonensäure, aus Zwischenverbindung 6; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3510, 3000–2500, 1730, 1710 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 13

[1S-[1α, 2β(2S\*), 3α, 5α]]-Methyl-6- Methyl-6-hydroxy-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-2- [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3- [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-4-heptinoat

Man gab 61,5 ml n-Butyllithium (1,6M in Hexan) bei 0° unter Stickstoff zu einer Lösung von 13,8 ml Diisopropylamin und 17,5 ml Hexamethylphosphoramid in 140 ml ER. Die Lösung wurde auf –70° gekühlt und mit einer Lösung von 4,87 g 4-Pentensäure in 50 ml THF versetzt. Das Gemisch konnte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und nach 1 h wurde eine Lösung von 3,5 g Zwischenverbindung 4 in 60 ml ER zugesetzt. Nach 18 h wurde eine Lösung von 14 g Oxalsäure-dihydrat in 200 ml Wasser zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 200 ml EA extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml DMF gelöst und mit 12 ml Methyljodid und 8 g Kaliumfluorid behandelt. Nach 3 h wurde die Lösung mit 200 ml EA rückextrahiert und die vereinigten, organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie unter Verwendung von ER-EA (4/1, steigend auf 2/1) als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhielt 2,9 g Titelverbindung als Öl; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3500, 1728 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 14

[1R-[1α, 2β(2R\*), 3α, 5α]]-Methyl-6- acetyloxy-7-[5-acetyloxy-2-[3-phenoxy-2- [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3- [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-4-heptinoat

8,2 ml Triethylamin, 6,7 ml Essigsäureanhydrid und 70 ml 4-Dimethylaminopyridin wurden zu einer gerührten Lösung von 2,8 g Zwischenverbindung 13 in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel entfernt und Chromatographie des Rückstands unter Verwendung von ER-PE (40–60°) (4/1) als Eluierungsmittel ergab die Titelverbindung als Öl (3,1 g); IR (CHBr<sub>3</sub>) 1728 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 15

[1R-[1α, 2β(2R\*), 3α, 5α]]-Methyl-7- [5-acetyloxy-2-[3-phenoxy-2- [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-3- [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-4,5-heptadienoat

44,5 ml Methylithium (1,6M in ER) wurde zu einer gerührten Suspension von 6,8 g Kupfer(I)-jodid in 120 ml ER bei –10° unter Stickstoff gegeben. Nach Beendigung der Zugabe erhielt man eine klare Lösung, die dann auf –78° gekühlt wurde. Dazu gab man eine Lösung von 0,85 g Zwischenverbindung 14 in 50 ml ER bei –78°. Nach 1,5 h wurden 200 ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organischen

Phasen wurden mit 200 ml gesättigter Salzlösung gewaschen und die wässrige Phase mit 200 ml ER extrahiert. Die getrockneten organischen Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie unter Verwendung von ER-PE (40–60°) (3/1) als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als Öl (1,2 g); IR (CHBr<sub>3</sub>): 1960, 1728 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 16

[1R-[1α, 5α, 6α, 8R\*(R\*)]]-8- (2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy)-6- (phenylmethoxy)-2-oxy-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol  
10 ml DIBAL (1M in Hexan) wurde zu einer kalten (–78°), gerührten Lösung von 2,7 g Zwischenverbindung 5 in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Nach 2 h wurde eine weitere Menge von 6,7 ml DIBAL zugesetzt und das Rühren 2,5 h fortgeführt. 20 ml MeOH wurden zugegossen und nach 15 min bei Raumtemperatur 60 ml Ether zugesetzt. Die erhaltene Mischung wurde durch Hyflo filtriert und das Filtrat eingedampft. Man erhielt 2,6 g der Titelverbindung als Gummi; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 2720, 1718 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 17

[1S-[1α, 2β(S\*), 3α, 5α]]-3- Hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5- (phenoxymethoxy)-cyclopentanpropanal  
25 Zu einer 0° kalten Lösung von 2,9 g Kalium-tert.-butoxid in 40 ml THF wurden unter N<sub>2</sub> 8,84 g (Methoxymethyl)-triphenylphosphoniumchlorid zugesetzt. Nach 5 min wurde eine Lösung von 2,6 g Zwischenverbindung 16 in 25 ml THF zugesetzt und das Gemisch 30 min bei 0° gerührt. 50 ml einer gesättigten Lösung von NH<sub>4</sub>Cl wurden zugegeben und das Gemisch mit 3 × 60 ml ER extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft; man erhielt 9,1 g eines Öls. Das Rohprodukt wurde 48 h bei Umgebungstemperatur in 1:1 0,25N Schwefelsäure-Aceton (80 ml) gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit 3 × 50 ml EA extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie unter Verwendung von ER als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhielt 1,5 g Titelverbindung als Öl; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3460, 2720, 1718 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 18

[1S-[1α, 2β(2S\*), 3α, 5α]]-2- [3-Phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]propoxy]-5- (phenylmethoxy)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentanpropanal  
0,95 ml Dihydropyran und 0,1 g Pyridinium-toluol-p-sulfonat wurden zu einer gerührten Lösung von 1,44 g Zwischenverbindung 17 in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0° gegeben. Nach 20-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 2 × 10 ml Wasser, 2 × 10 ml 8%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 2 × 10 ml Salzlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie unter Verwendung von ER-PE (40–60°) (1/1) als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt 1,9 g Titelverbindung als Gummi; IR (CHBr<sub>3</sub>): 2720, 1720 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 19

[4aR-[4aa, 5α(2R\*), 6β, 7aa]]-Octahydro-5- [3-phenoxy-2- [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-6- [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopenta[b]pyran-2-ol  
Eine Lösung von 0,94 g Zwischenverbindung 18 in 50 ml EA wurde 22 h bei N.T.P. über vorreduziertes 10%iges Palladium-auf-Aktivkohle (0,97 g) hydriert. Der Katalysator und das Lösungsmittel wurden entfernt und das verbleibende Öl (0,75 g) wurde durch Chromatographie unter Verwendung von ER-PE (40–60°) (3/1) als Elutionsmittel gereinigt

und ergab 0,49 g Titelverbindung als Öl; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3570 cm<sup>-1</sup>.

Wo in den folgenden Beispielen keine experimentellen Einzelheiten angegeben sind, wurden die Verbindungen auf ähnliche Weise wie die Verbindung von Beispiel 1 hergestellt.

#### Beispiel 1

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-(–)-4-Acetylphenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,24 g Zwischenverbindung 11a in Essigsäure-Wasser-THF (2,5 ml) (20/10/3) wurde 4 h bei 40° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von ER-MeOH (75/1) als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt 0,14 g Titelverbindung als weissen Feststoff, Fp. 55 bis 56,5°. Kristallisation aus Methylacetat-PE lieferte einen weissen Feststoff, Fp. 64 bis 65°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –18,1° (MeOH).

Analyse: für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>  
berechnet: C 68,22%, H 6,71%  
gefunden: 68,02, 6,63.

#### Beispiel 2

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-(–)-4-(Acetylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,3 g Zwischenverbindung 11b in Essigsäure-Wasser-THF (3 ml) (20/10/3) wurde 4 h bei 40 bis 43° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt 0,12 g Titelverbindung als weissen Feststoff, Fp. 60 bis 63°. Kristallisation aus t-Butylmethylether lieferte einen weissen Feststoff, Fp. 74,5 bis 75°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –19,4° (MeOH).

Analyse: für C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>  
berechnet: C 66,27% H 6,71% N 2,57%  
gefunden: 65,86 6,71 2,66

#### Beispiel 3

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-4-[(Aminocarbonyl)-amino]-phenyl-7-[3-hydroxy-2-[2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

(0,04 g) aus 0,09 g Zwischenverbindung 11c, gereinigt unter Verwendung von EA-MeOH (20/1) als Eluierungsmittel. TLC EA-MeOH (20/1) R<sub>f</sub> 0,25; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3570, 3500, 3400, 1740, 1680 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 4

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-(–)-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,24 g Zwischenverbindung 11d in Essigsäure-Wasser-THF (3 ml) (20/10/3) wurde 3 h bei 40 bis 42° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Chromatographie auf mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA-Cyclohexan (7/3) als Elutionsmittel gereinigt. Nach Verreiben mit ER erhielt man 0,07 g Titelverbindung als weisses Pulver, Fp. 125 bis 127°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –29,3° (CHCl<sub>3</sub>).

Analyse: Für C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>  
berechnet: C 69,5% H 6,4% N 2,4%  
gefunden: 69,4 6,4 2,3

#### Beispiel 5

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-(–)-4-[4-Acetylamino]-benzo-

ylamino]-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,24 g Zwischenverbindung 11e in Essigsäure-Wasser-THF (3 ml) (20/10/3) wurde 4 h bei 40 bis 42° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Man erhielt einen festen Rückstand, der durch Chromatographie auf mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA als Eluierungsmittel gereinigt wurde. Nach Verreiben mit ER erhielt man 0,06 g Titelverbindung als weisses Pulver, Fp. 150 bis 154°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –10° (MeOH).

Analyse: für C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>  
berechnet: C 67,1% H 6,3% N 4,4%  
gefunden: 66,7 6,3 4,5

#### Beispiel 6

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-(–)-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,44 g Zwischenverbindung 11f in Essigsäure-Wasser-THF (5 ml) (20/10/3) wurde 4 h bei 40° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem Siliciumdioxid (pH 3,8) unter Verwendung von EA-EtOH als Elutionsmittel (95/5) gereinigt. Verreiben mit ER und anschliessende Kristallisation aus EA-PE ergab 0,14 g Titelverbindung als weissen Feststoff, Fp. 104 bis 105°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –13,2° (EtOH).

Analyse: für C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>  
berechnet: C 65,7% H 6,5% N 2,7%  
gefunden: 65,65 6,7 2,7

#### Beispiel 7

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-(+)-4-[2-(Acetylamino)-3-amino-3-oxopropyl]-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,37 g Zwischenverbindung 11 g in Essigsäure-Wasser-THF (6 ml) (20/10/3) wurde 3 h bei 40° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und ein Teil des Rückstands (0,19 g) durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Silikagel unter Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH (9/1) als Eluierungsmittel gereinigt. Verreiben mit ER und nachfolgende Kristallisation aus EA-PE ergab 0,04 g Titelverbindung als weissen Feststoff, Fp. 105°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3,5° (EtOH); IR (Nujol): 1740, 1720, 1660, 1645 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 8

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-(–)-3-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,35 g Zwischenverbindung 11 h in Essigsäure-Wasser-THF (5 ml) (20/10/3) wurde 2,5 h bei 40 bis 42° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA-Cyclohexan als Eluierungsmittel (3/1) gereinigt. Man erhielt nach Verreiben mit ER 0,16 g Titelverbindung als weisses Pulver, Fp. 89 bis 91°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –25,7° (CHCl<sub>3</sub>).

Analyse: für C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>  
berechnet: C 69,5% H 6,4% N 2,4%  
gefunden: 69,3 6,4 2,2

#### Beispiel 9

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-(–)-4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

(0,08 g) aus 0,24 g Zwischenverbindung 11i, gereinigt un-

ter Verwendung von EA als Eluierungsmittel; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3420, 1745, 1624 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -29° (CHCl<sub>3</sub>).

Analyse: für C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>  
 berechnet: C 66,77% H 6,91% N 2,60%  
 gefunden: 66,53 7,04 2,53

#### Beispiel 10

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-( - )-Methyl-4-[[7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-1-oxo-5-heptenyl]-oxy]-benzoat

Eine Lösung von 0,19 g Zwischenverbindung 11i in Essigsäure-Wasser-THF (10 ml) (20/10/3) wurde 3 h bei 40° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von ER als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt 0,1 g Titelverbindung als weissen Feststoff, Fp. 45 bis 47°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -33° (CHCl<sub>3</sub>).

Analyse: für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub>  
 berechnet: C 66,15% H 6,51%  
 gefunden: 66,25 6,63

#### Beispiel 11

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-( - )-4-[4-(Hydroxy)-benzoylamino]-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,57 g Zwischenverbindung 11k in Essigsäure-Wasser-THF (10 ml) (20/10/3) wurde 3,5 h bei 40° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA-PE (4/1) als Eluierungsmittel gereinigt. Nach Verreiben mit ER erhielt man 0,22 g eines weissen Pulvers. Kristallisation aus EA-PE lieferte 0,18 g Titelverbindung als weissen Feststoff, Fp. 108 bis 110°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -13,9° (EtOH).

Analyse: für C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>9</sub>  
 berechnet: C 67,65% H 6,2% N 2,3%  
 gefunden: 67,35 6,1 2,3

#### Beispiel 12

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-2-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

(0,029 g) aus 0,050 g Zwischenverbindung 11l, gereinigt unter Verwendung von EA-Cyclohexan (2/1) als Eluierungsmittel; TLC EA-Cyclohexan (2/1) Rf 0,2; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3440, 1742, 1675 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 13

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-Naphthalenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

Eine Lösung von 0,44 g Zwischenverbindung 11m in Essigsäure-Wasser-THF (12 ml) (20/10/3) wurde 3 h bei 40 bis 42° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von ER-EA (3/1) als Eluierungsmittel gereinigt. Nach Verreiben mit ER erhielt man 0,15 g Titelverbindung als weisses Pulver, Fp. 71 bis 73°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -35° (CHCl<sub>3</sub>).

Analyse: für C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>  
 berechnet: C 71,79% H 6,61%  
 gefunden: 71,79 6,60

#### Beispiel 14

[1R-[1α(Z), 2β, 3α]]-( - )-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

(0,06 g) aus 0,11 g Zwischenverbindung 11n, gereinigt unter Verwendung von ER als Elutionsmittel; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3420, 1742, 1672 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7° (MeOH).

Analyse: für C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>  
 5 berechnet: C 69,87% H 6,53% N 2,3%  
 gefunden: 69,42 6,85 2,21

#### Beispiel 15

[1R-[1α(Z), 2β, 3α]]-(4-Methoxyphenyl-7-[2-[3-(4-fluorophenoxy)-2-hydroxypropoxy]-3-hydroxy-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

(0,06) aus 0,09 g Zwischenverbindung 11o, gereinigt unter Verwendung von ER-MeOH (97/3) als Elutionsmittel; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3450, 1745 cm<sup>-1</sup>.

15 Analyse: Für C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>8</sub>  
 berechnet: C 65,10% H 6,44%  
 gefunden: 64,75 6,59

#### Beispiel 16

20 [1R-[1α(Z), 2β, 3α]]-4-(Methylthio)-phenyl-7-[2-[3-(4-chlorphenoxy)-2-hydroxypropoxy]-3-hydroxy-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

(0,1 g) aus 0,16 g Zwischenverbindung 11p, gereinigt unter Verwendung von ER-MeOH (98/2) als Eluierungsmittel; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3440, 1742 cm<sup>-1</sup>; TLC: ER-MeOH (98/2) Rf 0,25.

#### Beispiel 17

[1R-[1α(Z), 2β, 3α]]-4-(Methylsulfonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-[2-hydroxy-3-[4-(methylthio)-phenoxy]-propoxy]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

30 Eine Lösung von 0,14 g Zwischenverbindung 11q in Essigsäure-Wasser-THF (3 ml) (20/10/3) wurde 3 h bei 40 bis 42° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA-ER (zunächst 75/25, steigend auf 90/10) als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhielt 0,09 g Titelverbindung als weissen Feststoff, Fp. 73 bis 76 ; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3440, 40 1742 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 18

[1R-[1α, 2β(R\*), 3α]]-( - )-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-4,5-heptadienoat

(0,19 g) aus 0,35 g Zwischenverbindung 11r, gereinigt unter Verwendung von EA-CH<sub>3</sub>CN (3/2) als Eluierungsmittel; TLC EA-CH<sub>3</sub>CN (3/2) Rf 0,3; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3520, 3400, 1960, 1740, 1672 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -21,0 (CHCl<sub>3</sub>).

#### Beispiel 19

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-( - )-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-4-heptenoat

55 Eine Lösung von 0,17 g Zwischenverbindung 11s in Essigsäure-Wasser-THF (10 ml) (20/10/3) wurde 2 h bei 40° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA-Cyclohexan (2/1) als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhielt 0,11 g Titelverbindung als Feststoff, Fp. 85 bis 88 ; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3430, 1745, 1675 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -27 (CHCl<sub>3</sub>).

#### Beispiel 20

65 [1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-( - )-4-(Benzoylamino)-phenyl-9-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-7-nonenat

Eine Lösung von 0,55 g Zwischenverbindung 11t in Essigsäure-Wasser-THF (15 ml) (20/10/3) wurde 4 h bei 40° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA-Cyclohexan (7/3) als Eluierungsmittel gereinigt. Nach Verreiben mit ER erhielt man 0,24 g Titelverbindung als weissen Feststoff, Fp. 121 bis 122°;  $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

Analyse: für C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>8</sub>  
 berechnet: C 70,22% H 6,71% N 2,27%  
 gefunden: 70,23 6,66 2,17

#### Beispiel 21

[1R-[1α, 2β(R\*), 3α]]-(—)-4-(Benzoylamino)-phenyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentanheptanoat

Eine Lösung von 0,1 g Verbindung von Beispiel 4 in 35 ml EA wurde 40 min bei N.T.P. über vorreduziertem 10% Palladium-auf-Aktivkohle hydriert und anschliessend das Lösungsmittel und der Katalysator entfernt. Man erhielt 0,07 g Titelverbindung als weissen Feststoff, Fp. 127 bis 130°;  $[\alpha]_D^{20} = -29,3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

Analyse: für C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>  
 berechnet: C 69,25% H 6,67% N 2,38%  
 gefunden: 69,38 6,69 2,15

#### Beispiel 22

[1R-[1α(E), 2β(R\*), 3α]]-(—)-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptanoat

Eine Lösung von 0,15 g Verbindung des Beispiels 6, 0,46 ml Thiophenol und 0,1 g Azo-bis-isobutyronitril in 3 ml CH<sub>3</sub>CN und 3 ml Benzol wurde 6,5 h am Rückfluss gerührt. Zweimalige Reinigung durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von EA-CH<sub>3</sub>CN (9/1) als Eluierungsmittel lieferte 0,13 g Titelverbindung als Gummi; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3515, 3400, 1742, 1672 cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

Analyse: für C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>  
 berechnet: C 65,74% H 6,5% N 2,74%  
 gefunden: 66,12 6,8 2,52

#### Beispiel 23

[1R-[1α(Z), 2β(R\*), 3α]]-(—)-4-(Benzoylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptanoat

0,01 ml Pivaloylchlorid wurden bei 0° zu einer Lösung von 0,03 g Zwischenverbindung 1 und 0,01 ml Et<sub>3</sub>N in 1 ml trockenem DMF gegeben. Nach 10 min wurde eine Lösung von 0,17 g 4-(Benzoylamino)-phenol und 0,01 ml Et<sub>3</sub>N in 1 ml DMF zugesetzt und das Rühren 2 h bei 0° und 3,5 h bei

Raumtemperatur fortgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 ml EA verdünnt und nacheinander mit 10 ml Wasser, 15 ml 10%iger Kupfersulfatlösung, 10 ml Wasser und 15 ml Salzlösung gewaschen. Der getrocknete organische Extrakt wurde eingedampft und ergab einen Rückstand, der durch Chromatographie an mit Säure gewaschenem (pH 3,8) Siliciumdioxid unter Verwendung von Cyclohexan-EA als Eluierungsmittel (1/1) gereinigt wurde. Man erhielt 0,05 g Titelverbindung als weissen Feststoff; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3430, 1745, 1675 cm<sup>-1</sup>; TLC: Cyclohexan-EA (1/1) Rf 0,15.

Im folgenden sind Beispiele für pharmazeutische Formulierungen unter Verwendung der erfindungsgemässen Verbindungen angegeben. In den Beispielen wird der Ausdruck «aktiver Bestandteil» verwendet, um eine erfindungsgemässe Verbindung zu bezeichnen, wie eine Verbindung, wie sie in den vorstehenden Beispielen beschrieben ist, z.B. die Verbindung des Beispiels 4.

#### 1. Tabletten

Diese können durch direktes Verpressen hergestellt werden.

	mg/Tablette
aktiver Bestandteil	0,015 bis 0,2
Magnesiumstearat BP	1,5
mikrokristalline Cellulose, USP	150,0

25 auf Verpressgewicht

Der aktive Bestandteil wird mit etwa 10% der mikrokristallinen Cellulose vermischt, dann mit der restlichen mikrokristallinen Cellulose und Magnesiumstearat vermischt. 30 Mischung wird dann unter Verwendung von 6 mm Stempeldurchmesser in Tabletten in einer geeigneten Maschine verpresst.

Die Tabletten können mit geeigneten, filmbildenden Materialien, z.B. Methylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, unter Verwendung von Standardtechniken mit einem Film überzogen werden.

#### 2. Kapseln

	mg/Tablette
aktiver Bestandteil	0,015 bis 0,2
Magnesiumstearat, BP	1,0
Stärke 1500 (eine Form einer direkt verpressbaren Stärke)	100,0

Auffüllen auf Gewicht

Der aktive Bestandteil wird mit einem Teil der Stärke 1500 vorgemischt und dann wird diese Vormischung mit der restlichen Stärke 1500 und Magnesiumstearat vermischt. Die Mischung wird dann in Hartgelatine-Kapselmuscheln Grösse Nr. 2 unter Verwendung einer geeigneten Maschine eingefüllt.