

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

200601 B

(22) Bejelentés napja: 1981. 09. 17. (21) (3835/81)

(86) Nemzetközi bejelentési szám: (PCT/EP81/00148)

(87) Nemzetközi közzétételi szám: (WO82/01002)

Bejelentés elsőbbsége: (33) DE
(32) 1980. 09. 18.
(31) (P 30 35 454.2)

(41) (42) Közzététel napja: 1984. 05. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 07. 30.

(51)

Int Cl⁵
C07D 307/935

(72) Feltaláló(k):
NICKOLSON Robert C.,
VORBRÜGGEN Helmut,
CASALS-STENZEL Jorge
MANNESMANN Gerda, Nyugat-Berlin, WB

(73) Szabadalmas:
Schering A.G., Nyugat-Berlin, WB
Bergkamen, DE


(54) ELJÁRÁS 7-OXOPROSZTACIKLIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány az (I) általános képletű vérnyomás-csökkentő és bronchostagító hatású vegyületek, ezek sói, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

Az (I) általános képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkoxialkylcsoport, vagy

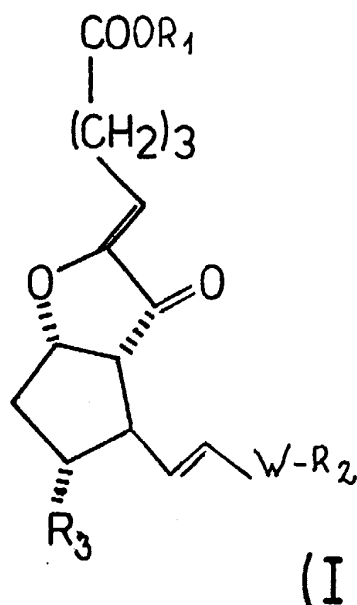
W jelentése  csoport, ahol a hidroxilcsoport

adott esetben 1-4 szénatomos alkanoilcsoporttal vagy tetrahidropiranylcsopottal lehet helyettesítve,

R₂ jelentése 3-7 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, halogén-alkil-csoport, 3-7 szénatomos alkenil- vagy alkínil-csoport, amelyek adott esetben egy halogénatommal vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehetnek helyettesítve, és

R₃ jelentése hidroxilcsoport, amely adott esetben egy 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal vagy egy tetrahidropiranyl-oxi-csoporttal lehet helyettesítve.

A leírás terjedelme: 16 oldal, 1 ábra



HU 200601 B

A találmány 7-oxoprosztaciklin-származékok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

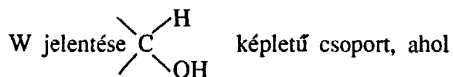
A prosztaciklinnek (PGI₂), amely a vérlemezkék aggregációjánál egyik legfőbb szerepet játszó tényező, tágító hatása van különböző véredényekre (Science 196, 1072) és ezért vérnyomáscsökkentő szerek hatóanyagaként jöhet számításba. A PGI₂ nem rendelkezik azonban a gyógyszerkészítményeknél megkívánt stabilitással. Felezési ideje például a fiziológias pH-értéknél és szobahőmérsékleten csak néhány perc.

Azt találtuk, hogy abban az esetben, ha egy oxocsoportot viszünk be a prosztaciklin 7-helyzetébe, akkor a vegyület potenciális stabilitása megnő, emellett farmakológiai hatása megmarad és az ilyen prosztaciklinek hatástartama egyértelműen hosszabb.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeknek vényomáscsökkentő és bronchustágító hatása van. E vegyületek gyógyszerkészítmények hatóanyagaként gátolják a vérlemezkék aggregációját, az érszűkületet és a gyomoredvkviválasztást.

A 7-oxoprosztaciklin-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-alkil-csoport,



a hidroxilcsoport adott esetben 1-4 szénatomos alkanoilcsoporttal vagy tetrahidropiranylcsoporttal lehet helyettesítve,

R₂ jelentése 3-7 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú halogén-alkil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú 3-7 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy halogénatommal vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve,

R₃ jelentése hidroxilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal vagy egy tetrahidropiranyl-oxi-csoporttal lehet helyettesítve.

R₁ által képviselt alkilcsoportokként 1-4 szénatomos alkilcsoportok, például metil-, etil-, propil-, butil-, izobutil-, terc-butilcsoportok jönnek számításba. R₁ által képviselt csoportok jelenthetnek 1-4 szénatomos alkoxi-alkil-csoportot, ahol az alkoxicsoport előnyösen metoxi- vagy etoxicssoport.

Az R₃ szubsztituens által képviselt és a W szubsztituensben lévő hidroxilcsoportok funkcionálisan módosítva lehetnek, például a tetrahidropiranylcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkanoilgyökökkel így például az acetil-, propionil- vagy butirilcsoportokkal.

R₂ által képviselt halogénalkil- és alkenilcsoportokként a 3-7 szénatomos, előnyösen a 3-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú halogénalkilcsoportok, 3-7 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoportok jönnek számításba, amelyek adott esetben helyettesítve lehetnek 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal. Megemlíjtük például a propil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, heptilcsoportokat. R₂ 3-7 szénatomos alkinilcsoportot is jelenthet, amely adott esetben halogénatommal vagy az 1-helyzetben fluoratommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal van helyettesítve. Alkinilcsoportokként a következő csoportok jönnek számításba: propin-1-il-, propin-2-il-, 1-metilpropil-2-il-, 1-fluor-

propin-2-il-, 1-etilpropin-2-il-, 1-fluorbutil-2-il-, butil-2-il-, butin-3-il-, 1-metilbutin-3-il-, 1-metilpentin-3-il-, 1-fluorpentin-3-il-, 1-metilpentin-2-il-, 1-fluorpentin-2-il-, 1-metilpentin-4-il-, 1-fluorpentin-4-il-, hexin-1-il-, 1-metilhexin-2-il-, 1-fluorhexin-2-il-, 1-metilhexin-3-il-, 1-metilhexin-4-il-, hexin-3-il-csoport és hasonló csoportok.

Az R₂ szubsztituens által képviselt alkinil- és alkenilcsoportok halogénhelyettesítőjeként a bróm-, klór- és a fluoratomok jönnek számításba, amelyek közül a klór-, és a fluoratom előnyös. Az R₂ által képviselt elágazó láncú halogénalkilcsoportok közül azok előnyösek, amelyek egy 17-(C₁-C₄)-alkilelága-zást hoznak létre a prosztaciklin molekulában, például izobutil-, 2-metilpentil-, 2-etilpentil-, és hasonlóak használhatók.

A szabad savval (például, ha R₂ = H) való sóképzésre olyan szervetlen vagy szerves bázisok jönnek számításba, amelyek a szakterületen ismertek, mint gyógyászatban alkalmazható sók képzésére alkalmas vegyületek.

Sóképző szerekként megemlíjtük például az alkálifémhidroxidokat, így a nátrium- és káliumhidroxidot, az alkáliföldfémhidroxidokat, így a kalciumhidroxidot, ammóniumhidroxidot, aminokat, így az etanolamint, dietanolamint, trietanolamint, N-metilgukamint, morfolint, trisz(hidroxiometil)metilamint és hasonló vegyületeket.

Az (I) általános képletű 7-oxoprosztaciklin-származékokat vagy sóikat úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, amelyben R₁, R₂, R₃ és W jelentése az előzőekben megadott, szelén-dioxiddal reagáltatunk és kívánt esetben egy kapott savat sóvá, valamely só savvá vagy más sóvá alakítunk.

Valamely (II) általános képletű vegyületet szelén-dioxiddal 20-140 °C, előnyösen 50-120 °C hőmérsékleten, szerves oldószerben, előnyösen dioxánban vagy terc-butanolban, 0,5-10 óra hosszat inert gáz-atmoszférában (például nitrogén- vagy argongázban) és keverés közben, adott esetben valamely aminbázis, így piridin vagy hexametildiszilazán hozzáadása közben reagáltatunk. A (II) általános képletű vegyületet szelén-dioxiddal a szakterületen ismert más módszerrel is reagáltathatjuk.

A 7-oxoprosztaciklinszterek hidrolízisét a szakterületen ismert módszerekkel, például bázisos katalizátorokkal, végezhetjük. Az észtercsoport bevitelét, amelyben R₁ valamely 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, a szakterületen ismert módszerekkel is végezhetjük. A karboxilcsoportokat önmagában ismert módon, például diazoszénhidrogénnel reagáltathatjuk. A diazoszénhidrogénnel való észterezést például úgy végezzük, hogy a diazoszénhidrogén valamely közömbös oldószerrel, előnyösen dietiléterrel, készített oldatát a karboxilvegyület ugyanazon vagy más oldószerrel, például metilénkloriddal készített oldatával együtt keverjük. A reakció lejátszódása után, amely 1-30 percig tart, az oldószert eltávolítjuk és az észtert ismert módon tisztítjuk. A diazoalkánok ismertek vagy ismert módszerek szerint előállíthatók [Org. Reactions Vol. 8, 389-394. oldal (1954)].

Azokat az (I) általános képletnek megfelelő 7-oxoprosztaciklin-származékokat, amelyekben R₁ hidrogénatomot képvisel, valamely alkalmas szervetlen bázisnak a semlegesítéshez elegendő mennyiségével

való reakció útján sókká alakíthatjuk. Szilárd szer-
vetlen só például úgy kaphatunk, hogy a PG-savakat
sztöchiometrikus mennyiségű bázist tartalmazó vízben
oldjuk, majd a vizet lepároljuk vagy vízzel elegyedő
oldószer, például alkohol vagy acetone hozzáadása
után a vizet eltávolítjuk.

Valamely aminosót szokásos módon állíthatunk elő.
Ennek során a PG-savat feloldjuk például valamely
alkalmas oldószerben, így etanolban, acetoneban, aceto-
nitrilben, dietiléterben vagy benzolban és az amint
legalább sztöchiometrikus mennyiségben adjuk az
oldathoz. Ebben az esetben a só szokásosan szilárd
formában kapjuk vagy szokásos módon elkülönítjük
az oldószer lepárlása után.

Az OH-csoportok funkcionális módosítását a szak-
területen ismert módszerekkel végezzük. Az éter-
védőcsoport bevitelére a reakciót dihidropiránnal vitelez-
hetjük ki metilénkloridban, benzolban vagy kloro-
formban, valamely katalizátor, így például POCl_3 ,
p-toluolszulfonsav vagy vízmentes ásványi sav hasz-
nálata mellett. A dihidropiránt feleslegben használjuk,
előnyösen az elméletileg szükséges mennyiség 2-10-
szeresét alkalmazzuk. A reakció szokásosan 15-30
perc alatt befejeződik 0°C és 30°C között hőmér-
sékleten.

Alkanoil-védőcsoportokat úgy vihetünk be, hogy
az (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert
módon karbonsavszármazékkal, többek között például
savkloriddal vagy savanhidriddel reagáltatjuk vala-
mely tercier aminbázis, így piridin vagy dimetilamin-
piridin jelenlétében.

Valamely funkcionálisan módosított OH-csoport-
nak a felszabadítását (I) általános képletű vegyületek
előállítására érdekében önmagában ismert módszerekkel
végezzük. Így például az éter-védőcsoportok lehasítá-
sát valamely szerves sav, többek között például
ecetsav vagy propionsav vizes oldatában, vagy vala-
mely szeretlen sav, így például hidrogénklorid, vizes
oldatában hajtjuk végre. Az oldhatóság növelése ér-
dekében előnyösen vízzel elegyedő, közömbös, szer-
ves oldószert adunk a reakcióelegyhez. Alkalmaz-
ható szerves oldószerek például az alkoholok, így a metanol
és etanol, valamint az éterek, így a dimetoxietán,
dioxán és tetrahydrofuran. Előnyösen használjuk a
tetrahydrofuránt. A lehasítást előnyösen 20°C és 80°C
közötti hőmérsékleten végezzük.

Az alkanoilcsoportok hidrolízisét például alkáli-
fém- vagy alkáliföldfémkarbonátokkal vagy -hidroxid-
okkal valamely alkoholban vagy vizes alkoholos
oldatban végezzük. Alkoholokként alifás alkoholok,
például metanol, etanol és butanol, előnyösen metanol,
jönnek számításba. Alkálifémkarbonátokként és -hid-
roxidokként a nátrium- és káliumsókat említjük, ame-
lyek közül a káliumsók előnyben részesülnek.

Alkáliföldfém-karbonátokként és -hidroxidokként
alkalmazható például a kalcium-karbonát, kalcium-hid-
roxid és a bárium-karbonát. A reakciót -10°C és
 70°C közötti hőmérséklet-tartományban vihetjük vég-
be, előnyösen 25°C -on játszhatjuk le.

A kiindulási anyagként használt (II) általános kép-
letű vegyületeket például, önmagában ismert módon,
úgy állítjuk elő, hogy valamely (III) általános képletű
prostaglandin-F-származékot jóddal reagáltatunk al-
kálifémhidrogénkarbonát vagy alkálifémkarbonát je-
lenlétében és így (IV) általános képletnek megfelelő

vegyületeket állítunk elő [J. Tömösközi és mtsai.,
Tetrahedron Letters, 2627 (1977)].

Ezt követően a szabad hidroxilcsoportokat adott
esetben észterezéssel, vagy éterezéssel védjük.

5 A (IV) általános képletű vegyületek átalakítását
(II) általános képletű vegyületek előállítására érde-
kben úgy végezzük, hogy azokat például 1,5-diazabicyclo-
lo[3,4,0]-5-nonénnel (DBN) vagy 1,5-diazabicyclo-
lo[5,4,0]-5-undecénnel (DBU) reagáltatjuk közömbös
10 oldószerben, így benzolban, toluolban és tetrahydro-
furanban vagy nátriummetoxiddal metanolban. A hid-
rogénhalogénid lehasítását 0°C és 120°C közötti,
előnyösen 20°C -tól 60°C -ig terjedő hőmérséklet-
tartományban végezzük.

15 Abban az esetben végül, ha olyan végtermékeket
kívánunk előállítani, amelyek szabad hidroxilcsoport-
okat tartalmaznak a prosztán-gyökben, akkor kiin-
dulási anyagokként előnyösen olyan vegyületeket
használunk, amelyekben a hidroxilcsoportokat át-
20 menetileg éter- vagy alkanoilcsoportokkal védjük,
amelyeket azután lehasítunk.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyü-
leteknek vérnyomáscsökkentő és bronchusgátló hatása
van. Ezek a vegyületek alkalmasak trombociták agg-
regációjának a megakadályozására is. Így tehát az
25 (I) általános képletű prosztaciklinszármazékok értékes
hatóanyagai gyógyszerkészítményeknek. Ezen túlme-
nően hasonló hatás-spektrumú megfelelő prosztaglan-
dinszármazékokkal összehasonlítva, a találmány sze-
30 rint eljárással előállítható származékok specifikusabb
hatásúak és hatásidejük hosszabb. A PGI_2 -vel ösz-
szehasonlítva, ezek a vegyületek jóval stabilabbak.
A találmány szerinti eljárással előállítható proszta-
glandinok nagyfokú szövetfajlagossága megmutatko-
35 zik a szövetek sima izmain, például tengerimalac-csí-
pőbélben vagy nyulak izolált légcsövén végzett kísérleti
eredmények tanulmányozásánál, amelyek során jóval
kisebb mértékű stimulálás figyelhető meg, mint abban
az esetben, ha A, E vagy F típusú természetes
40 prosztaglandinokat adunk be a kísérleti állatoknak.

A találmány szerinti prosztaglandin-analógok jel-
legzetes prosztaciklin-tulajdonságokkal rendelkeznek,
például csökkentik a perifériás artériás és a koronáriás
véréredények ellenállását, gátolják a trombociták agg-
regációját és oldják a thrombusokat, védik a szív-
izomzatot, csökkentik a szisztémás vérnyomást anél-
kül, hogy egyidejűleg csökkentenék a szív teljesít-
ményét és a koszorúér áramlást; lehetővé teszik az
agyvérzés gyógyítását, a szívkoszorúér-megbetegedé-
50 sek, a szívkoszorúér-trombózis, szívinfarktus, a peri-
fériás artériák megbetegedésének, az atherosclerosis
és a trombózis megelőző kezelését és gyógyítását, a
központi idegrendszer ischémiás rohamainak megelő-
ző kezelését és gyógyítását, a sokk gyógyítását, a
55 bronchusok összehúzódásának a gátlását, gátolják a
gyomorodkviválasztást, védik a gyomor- és bélnyál-
kahártyák sejtjeit, biztosítják a máj és a hasnyálmirigy
sejtjeinek védelmét; ezenkívül antiallergiás tulajdon-
sággal is rendelkeznek, csökkentik a tüdővéredények
60 ellenállását és a tüdőbeni vérnyomást, segítik a vér-
áramlást a veséken át, használható heparin helyett
vagy segédanyagokként használható haemodialisizá-
sá, biztosítják a vérplazmaellátást, elsősorban a vér-
lemezkeellátást, csökkentik a laboratóriumi vizsgálat-
65 nál jelentkező fájdalmakat, alkalmazható a terhesség

idején jelentkező vérszegénység kezelésére, használhatók az agyi vérellátás fokozására és hasonló célokra. Ezen túlmenően a találmány szerinti prosztaglandin-analógoknak antiproliferatív hatásuk is van. A találmány szerinti eljárással előállítható prosztaciklin-származékok kombinációban is használhatók, így például β -blokkolókkal vagy diuretikumokkal. Ezeket a hatóanyagokat szokásosan 1–1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ adagokban alkalmazzuk naponta a humánbetegeknél. Az egységadag a gyógyászatban elfogadható vívíányagra szokásosan 0,01–100 mg.

Abban az esetben, ha intravénás injekció alakjában 5, 20 és 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ testsúly adagokat adunk be éber magas vérnyomású patkányoknak, akkor a kísérletek szerint, a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek sokkal erősebb vérnyomáscsökkentő hatást tanúsítanak és ez a hatás hosszabb ideig tart, mint PGE_2 és PGA_2 esetében anélkül, hogy hasmenés állna elő, mint a PGE_2 -nél vagy szív-arrhythmia jelentkezne, mint a PGA_2 -nél.

Abban az esetben, ha intravénás injekció alakjában adjuk be a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat, de narkotizált kísérleti nyulaknak, akkor ezek a hatóanyagok a PGE_2 -hez és a PGA_2 -höz képest hosszabb ideig biztosítják a vérnyomáscsökkentő hatást és ez a hatás sokkal nagyobb mértékű is anélkül, hogy más szervek simaizmaizma vagy más szervek működését hátrányosan befolyásolnák.

Parenterális beadásra steril, befecskendezhető, vizes vagy olajos oldatokat használunk. Orális beadásra például a tabletták, drázsék vagy a kapszulák alkalmasak.

A találmány kiterjed olyan gyógyszerkészítmények előállítására is, amelyek hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatban alkalmazható sóik közül legalább egyet tartalmaznak valamely a gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott alkalmas vívíányaggal keverve vagy kombinálva.

A találmány szerinti eljárással előállítható hatóanyagok a galénusi gyógyszerészetben ismert és szokásos segédanyagokkal együtt például vérnyomáscsökkentő szerek előállítására használhatók.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban példákban is bemutatjuk.

1. példa

11,15-bisz(O-acetil)-16-fluor-7-oxoprosztaciklin-metilészter

45 mg szelén-dioxidot hozzáadunk 470 mg 16-fluoroprosztaciklin-11,15-diacetát-metilészter 10 ml abszolút dioxánnal készített oldatához és az elegyet 100 °C-on melegítjük argongáz légkörben 1,5 óra hosszat. Ezután az oldatot jég-víz elegybe keverjük és az elegyet váltakozva éterrel és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Ily módon 228 g nyers terméket kapunk, amelyet preparatív vékonyréteg-lapokon tisztítunk (eluálásra 7:3:0,5 arányú hexánetilacetát-trietilamin-elegyet használunk), így 161 mg cím szerinti terméket kapunk olaj alakjában.

IR: 2940, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360, 1250/cm.

Az 1. példánál használt kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

1a) 16-fluoroprosztaciklin- $\text{F}_{2\alpha}$ -metilészter

(23 20 368 számú NSZK-beli nyilvánossághozatali irat)

5 Diazometán-oldatot 0 °C-on hozzáadunk 840 mg 16-fluoroprosztaciklin- $\text{F}_{2\alpha}$ 30 ml dietiléterrel készített oldatához mindaddig, ameddig a reakcióoldat színe állandóan sárga nem lesz. A feleslegben lévő diazometánt eltávolítjuk oly módon, hogy az oldathoz cseppenként jéget adunk és a színtelen oldatot vákuumban betöményítjük. A nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást metilénklorid/acetoneleggyel fokozatosan végezzük. Ily módon 790 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

1b) 5,6-dihidro-16-fluor-5-jódoprosztaciklin-metilészter

15 46 ml vizet és 2,86 g nátriumhidrogénkarbonátot adunk 770 mg 1a) példa szerint előállított metilészter 28 ml éterrel készített oldatához. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük és 30 perc leforgása alatt 40 ml 2,5 %-os éteres jódoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyhez 4 óra múlva étert adunk, a vizes fázist elkülönítjük és éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat egymás után mossuk 5 %-os tioszulfát-oldattal és konyhasóoldattal. Az éteres oldatot magnéziumszulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A nyers terméket szilikagélen szűrjük metilénklorid/20 % acetonelegyben. Ily módon 1,04 g cím szerinti vegyületet kapunk.

1c) 5,6-dihidro-16-fluor-5-jódoprosztaciklin-11,15-diacetát-metilészter

30 1,04 g 1b) példa szerint előállított diolt feloldunk 5,7 ml piridinben és 1,50 ml ecetsavanhidridet adunk az oldathoz, majd az elegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk 18 óra hosszat. Az oldatot vákuumban betöményítjük és a maradékot szilikagélen szűrjük (7:3 arányú) pentán/éter-elegyben. Ily módon 1,17 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában.

IR: 2960, 2950, 2860, 2730, 1245, 975/cm.

1d) 16-fluoroprosztaciklin-11,15-diacetát-metilészter

45 3,0 ml diazobicykloundekán-oldatot hozzáadunk 1,17 g 1c) példa szerint előállított jódéterhez 10 ml benzolban és az elegyet argongáz légkörben keverjük 3 óra hosszat. Az elegyet ezután éterrel hígítjuk és az éteres oldatot vízzel négyszer extraháljuk. Az éteres fázisokat magnéziumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 910 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

2. példa

16-fluor-7-oxoprosztaciklin

50 80 mg 1. példa szerint előállított diacetát oldatot hozzáadunk 6,0 ml metanolhoz és argongáz légkörben 0,45 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 48 óra múlva betöményítjük vákuumban szobahőmérsékleten és a maradékot 2,0 ml vízben oldjuk. A vizes oldatot éterrel extraháljuk, az éteres fázist elkülönítjük és a visszamaradó vizes oldatot 0,1 n kénsav-oldattal 4,5 pH-ra savanyítjuk. A vizes fázist néhányszor etilacetáttal extraháljuk, az egyesített etilacetátos kivonatokat vízzel mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Ily módon 62 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3400 (sáv), 2950, 1740, 1715, 1660, 1460, 1360/cm.

65

3. példa

11,15-bisz(O-acetil)-18,19-didehidro-19-metil-7-oxoprosztaciklin-metilészter

Az 1. példában leírt módon járunk el és 141 mg cím szerinti vegyületet kapunk 480 mg 19-metil-18,19-didehidroprosztaciklin-11,15-diacetát-metilészterből kiindulva.

IR: 2950, 1750, 1710, 1670, 1440, 1370, 1240/cm.

A 3. példánál használt kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

3a) *4-bróm-2-metil-2-bután(dimetilallilbromid)*

212 g 37 %-os jégecetes hidrogénbromid-oldatot -15 °C-on hozzáadunk 65,6 g frissen desztillált izoprénhez. A reakcióelegyet -6 °C-on tartjuk 2 napig és utána 1,5 liter jeges vízbe öntjük. A kivált olajat elkülönítjük és a vizes fázist metilénkloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatokat magnéziumszulfát felett szárítjuk, vákuumban betöményítjük és utána desztilláljuk. Ily módon 87 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Fp. 41–50 °C (30 Hgmm).

3b) *2-etoxikarbonil-5-metil-4-hexénsav-etilészter (dimetilallilmalonsav-dietylészter)*

11,5 g nátriumot (kis darabokra vágva) beviszünk egy háromnyakú lombikba, amely visszafolyató hűtővel, csepegtető tölcserrel és keverővel van felszerelve. Ezután 250 ml vízmentes etanolt adunk cseppenként a lombikba úgy, hogy az elegy élénken forrjon. Ezt követően 80 g malonsavdietylésztert és 76 g 3a) példa szerint kapott dimetilallilbromidot adunk egymást követően cseppenként a meleg alkoholát-oldathoz. Az elegyet forráshőmérsékleten tartjuk visszafolyatás közben egy óra hosszat. A kivált nátriumbromidot szűréssel elkülönítjük és a csapadékot éterral mossuk. A szűrletet nátriumklorid-oldattal mossuk, az éteres fázist elkülönítjük, nátriumszulfát felett szárítjuk, vákuumban betöményítjük és a maradékot desztilláljuk. Ily módon 99 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Fp. 130–132 °C (13 Hgmm).

3c) *2-karboxi-5-metil-4-hexénsav (dimetilallilmalonsavészter)*

19,6 g káliumhidroxidot és 25 ml vizet hozzáadunk 22,8 g 3b) példa szerint előállított diészter 50 ml etanollal készített oldatához és az elegyet 4 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük. Az oldatot ezután vákuumban betöményítjük, a maradékot 25 ml vízben oldjuk és az oldatot (1-es pH-ra) savanyítjuk oly módon, hogy jeges hűtés közben tömény hidrogénklorid-oldatot csepegtetünk hozzá. A vizes oldatot éterral ötször extraháljuk, az egyesített éteres fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot benzolból átkristályosítjuk és így 13,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Op. 96–97 °C.

3d) *5-metil-4-hexénsav (dimetilallilecetsav)*

15 g 3c) példa szerint kapott dikarbonsavat 150–160 °C-on melegítünk desztilláló készülékben. A széndioxidfejlődés megszűnése után a maradékot vákuumban desztilláljuk és így 10,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Fp. 102–107 °C (10 Hgmm).

3e) *5-metil-4-hexénsav-metilészter (dimetilallilsav-metilészter)*

Éteres diazometán-oldatot hozzáadunk 13,1 g 3d) példa szerint kapott karbonsav 30 ml éterral készített oldatához mindaddig, ameddig a reakcióoldat színe tartósan sárga marad. A felesleges diazometánt eltávolítjuk oly módon, hogy cseppenként jégecetet adunk az oldathoz, majd a színtelen oldatot vákuumban desztilláljuk, így 10 g cím szerinti terméket kapunk.

Fp. 59–69 °C (13 Hgmm).

3f) *(6-metil-2-oxo-5-heptenilidén)-trifenilfoszforán*

53 ml (2,2 mólos) n-butillítium-oldatot argongáz légkörben hozzáadunk 42,9 g trifenil-metil-foszforánium-bromid 400 ml abszolút éterral készített szuszpenziójához és az egészet szobahőmérsékleten keverjük 2 óra hosszat. Ezután 1 óra leforgása alatt 8,2 g 3e) példa szerint előállított észter 100 ml vízmentes éterral készített oldatát adjuk cseppenként a kapott metilén-trifenilfoszforán sárga színű oldatához.

A képződött fehér csapadékot 1,5 óra múlva szűréssel elkülönítjük és vízben oldjuk. A vizes oldatot éterral extraháljuk és az éteres kivonatokat egyesítjük a szűrlettel. Az egyesített éteres oldatokat telített nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Tisztítás érdekében a maradékot szilikagélen szűrjük hexán/50–100 % etilacetát-elegyen. Ily módon 12,34 g cím szerinti vegyületet kapunk.

3g) *(1S,5R,6R,7R)-7-benzoiloxi-6-[(E)-7-metil-3-oxo-1,6-oktadienil]-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on*

3,9 g (1S,5R,6R,7R)-6-formil-7-benzoiloxi-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on [E. J. Corey és mtsai. J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969)] és 5,5 g 3f) példa szerint előállított foszforán 110 ml vízmentes benzollal készített elegyét szobahőmérsékleten keverjük argongáz légkörben 5,5 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután vákuumban betöményítjük és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen hexán/20–40 % etilacetát-elegyen. Ily módon 3,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

3h) *(1S,5R,6R,7R,3'S)-7-benzoiloxi-6-[(E)-3-hidroxi-7-metil-1,6-oktadienil]-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on*

135 ml éteres cinkbórhidrid-oldatot hozzáadunk 1,9 g 3g) példa szerint kapott keton 132 ml dimitoxietánnal készített oldatához és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük argongáz légkörben 2,5 óra hosszat. A reakcióoldatot ezután 100 ml éterral hígítjuk és 10 ml vizet csepegtetünk hozzá. Az éteres oldatot 10 perc múlva dekantáljuk a csapadékról és a csapadékot vízzel ismételtelen mossuk. Az egyesített éteres fázisokat vízzel mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Összesen 4 ilyen reakciót vitelezünk ki. Az egyesített nyers terméket oszlopkromatográfiásan kétszer tisztítjuk szilikagélen metilénklorid/1–4 % alkoholelegyen. Ily módon 2,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

3i) *(2RS, 3aR,4R,5R,6aS,3'S)-4-[(E)-3-hidroxi-7-metil-1,6-oktadienil]-5-hidroxi-perhidrociklopenta[b]furan-2-ol*

4,5 ml 20 %-os toluolos diizobutilaluminiumhidrid-oldatot argongáz légkörben -65 °C-on hozzácsepegtetünk 400 mg 3h) példa szerint előállított alkohol 16,5 ml vízmentes toluollal készített oldatához.

hoz. Az elegyhez 30 perc múlva hozzáadunk 1,65 ml izopropanolt és az oldatot 0 °C hőmérsékletre engedjük felmelegedni. Ezután 16,5 ml vizet adunk az oldathoz és az egészet 10 percig keverjük, majd háromszor extraháljuk metilénkloriddal. A szerves fázisokat egyesítjük, telített nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 353 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában, amelyet minden további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

3j) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-trihidroxi-19-metil-

3k) 5,13,18-prosztatriénsav és ennek metilésztere

3j) 2,82 g 4-karboxibutiltrifenil-foszfóniumbromid 8 ml abszolút dimetilszulfoxiddal készített oldatához cseppenként hozzáadunk 12,2 ml metánszulfonilmetil-nátriumot abszolút dimetilszulfoxidban oldva (2,0 g 50 %-os nátriumhidrid szuszpenziót feloldunk 40 ml vízmentes dimetilszulfoxidban másfél óra alatt 70 °C-on argongáz légkörben) és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 30 percig argongáz légkörben. Az oldatot ezután cseppenként hozzáadjuk 353 mg 3i) példa szerint előállított laktol 5 ml vízmentes dimetilszulfoxiddal készített és 50 °C-ra hűtött oldatához, majd az elegyet 3 óra hosszat keverjük 50 °C-on argongáz légkörben. Ezután 40 ml vizet adunk a reakcióoldathoz és az elegyet háromszor extraháljuk éterrel. A szerves kivonatokat elöntjük, a vizes fázist pedig 10 %-os citromsavval megsavanyítjuk (4-es pH-ra), majd egymás után extraháljuk: háromszor 1:1 arányú hexán/éter-eleggyel és háromszor tiszta metilénkloriddal. Az egyesített szerves fázisokat telített nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen etilacetát/metanol-elegyben. Ily módon 210 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

3k) A 3j) példa szerint előállított prosztatriénsavat feloldjuk 2 ml metilénkloridban és az oldathoz éteres diazometán-oldatot adunk. Az oldatot ezután vákuumban betöményítjük és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk metilénklorid/1-8 % etanol-elegyben. Ily módon 180 mg cím szerinti vegyületet kapunk metilészter alakjában.

IR: 3390, 3000-2860, 1735, 1670, 1650, 1440, 1170, 1055, 1020/cm.

3l) 5,6-dihidro-5-jód-19-metil-18,19-didehidro-prosztaciklin-metilészter

Az 1b) példában leírt módon járunk el és 1,10 g cím szerinti vegyületet kapunk 760 mg 3k) példa szerint előállított metilészterből.

3m) 5,6-dihidro-5-jód-19-metil-18,19-didehidro-prosztaciklin-11,15-diacetát-metilészter

Az 1c) példában megadott módon járunk el és 1,20 g cím szerinti vegyületet kapunk 3l) példa szerint előállított 1,10 g diol-kiindulási anyagból.

3n) 18,19-didehidro-19-metilprostaciklin-11,15-diacetát-metilészter

Az 1d) példában ismertetett módon járunk el és 915 mg cím szerinti vegyületet kapunk 1,20 g 3m) példa szerint előállított diacetátból kiindulva.

4. példa

18,19-didehidro-19-metil-7-oxoprosztaciklin

130 mg 11,15-bisz(O-acetil)-18,19-didehidro-19-metil-7-oxoprosztaciklin-metilészter 7,4 ml metanolos káliumhidroxiddal (1,94 g káliumhidroxid 12,9 ml víz és 64,6 ml metanol elegyében oldva) készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük argongáz légkörben 3 óra hosszat. A reakcióoldatot ezután szobahőmérsékleten vákuumban betöményítjük és a maradékhoz 4 ml vizet adunk. A vizes oldatot egyszer extraháljuk éterrel és az éteres kivonatot elöntjük. A vizes fázist 10 %-os citromsav-oldattal (4,5-5,0-ös pH-ra) megsavanyítjuk és egymás után extraháljuk háromszor kloroformmal, egyszer kloroform/10 % etanol-eleggyel és egyszer etilacetáttal. A szerves kivonatokat egyesítjük, telített nátriumklorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Ily módon 96 mg savat kapunk, amelyet tisztítás céljából szilikagélen kromatografálunk metilénklorid/30-40 % aceton/3-9 % etanol-elegyben. Ily módon 85 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3400 (sáv), 2940, 1740, 1710, 1665, 1440, 1370/cm.

5. példa

18,19-didehidro-19-metil-7-oxoprosztaciklin-trisz(hidroximetil)-aminometánsó

38 mg 4. példában leírt sav 2,0 ml acetontrilel készített oldatát 40 °C-ra melegítjük és hozzáadjuk 12 mg trisz(hidroximetil)-aminometán 0,1 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 14 óra hosszat. A felesleges oldószert vákuumban eltávolítjuk és így 86 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3400, 2940, 1740, 1705, 1665, 1440, 1370/cm.

6. példa

11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-19-klór-18,19-didehidro-7-oxoprosztaciklin-metilészter

Az 1. példában leírt módon járunk el és 185 mg cím szerinti vegyületet kapunk 500 mg 18,19-didehidro-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-19-klórproosztaciklin-metilészter kiindulási anyagból.

IR: 2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370, 1050, 980/cm.

A 6. példánál alkalmazott kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

6a) 3-klór-2-butenilmalonsav-etilészter

12,5 g nátriumot (kis darabokra vágva) egy háromnyakú lombikba teszünk, amely visszafolyató hűtővel, csepegtető tölcserrel és keverővel van felszerelve. Ezután 250 ml abszolút etanol adunk cseppenként az elegyhez úgy, hogy az élénken forrjon. Ezt követően 80 g desztillált malonsavdietylésztert adunk cseppenként a meleg alkoholát-oldathoz. Az oldatot körülbelül 75 °C-ra engedjük lehűlni és cseppenként hozzáadunk 66,5 g cisz-transz-1,3-diklór-2-butént. Az elegyet visszafolyatás közben melegítjük 1 óra hosszat. A kivált nátriumkloridot szűrővel elkülönítjük és a csapadékot metilénkloriddal mossuk. A szerves oldatot betöményítjük, a maradékot metilénkloridban oldjuk és az oldatot telített nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és vákuumban be-

töményítjük, a maradékot pedig desztilláljuk. Ily módon 76 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Fp. 100–108 °C (0,5 Hgmm).

6b) 3-klór-2-butenilmalonsav

19,4 g káliumhidroxidot hozzáadunk 24,87 g 6a) példában leírt diésztert 50 ml etanollal készített oldatához 25 ml víz hozzáadása közben és az elegyet 35 óra hosszat visszafolytatás közben melegítjük. Az oldószerzt ezután vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 25 ml vízben oldjuk és jéggel való hűtés közben tömény hidrogénklór-oldatot csepegtetünk a oldathoz 1-es pH-eléréséig. A vizes fázist 100–100 ml éterrel ötször extraháljuk, az egyesített éteres fázisokat telített nátriumklór-oldattal mossuk, nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot benzolból átkristályosítjuk. Ily módon 15,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Op. 95–97 °C.

6c) 5-klór-4-hexénsav

Egy desztilláló készülékben 15 g 6b) példa szerint előállított dikarbonsavat a 3d) példában leírt módon dekarboxilezünk. A maradékot vákuumban desztilláljuk és így 10,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Fp. 129–130 °C (13 Hgmm).

6d) 5-klór-4-hexénsav-metilészter

Kis feleslegben éteres diazometán-oldatot hozzáadunk 10,4 g 6c) példa szerinti karbonsav oldatához. A reakcióoldatot vákuumban betöményítjük és a maradékot desztilláljuk. Ily módon 10,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Fp. 87–89 °C (18 Hgmm).

6e) 6-klór-2-oxohept-5-én-foszonsav-dimetilészter

21,8 ml (2,2 mólos hexános) n-butillítium-oldatot –65 °C-on cseppenként hozzáadunk 5,58 g metán-foszonsav-dimetilészter 160 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához és az elegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 15 percig. Ezután 4,05 g 6d) példa szerint előállított metilészter 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá és az egészet –65 °C-on keverjük 1 óra hosszat. Az oldatot –10 °C-ra melegítjük, 2,80 ml ecetsavat adunk hozzá és az elegyet betöményítjük. A maradékot megosztjuk éter és víz között, az éteres fázist elkülönítjük, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot golyóshűtőben való desztillálással tisztítjuk. Ily módon 4,23 g cím szerinti vegyületet kapunk. (fürdőhőmérséklet 180–185 °C, 1,5 torr)

6f) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-3-oxo-7-klór-1,6-oktadienil]-7-benzoiloxi-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on

720 mg nátriumhidrid (50 %-os olajos szuszpenzió) 85 ml abszolút dimetoxietánnal készített szuszpenzió-jához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 4,2 g 6e) példa szerint előállított foszfonátot 15 ml dimetoxietánban oldva és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük argongáz légkörben 2 óra hosszat. Ezután 3,62 g (1S,5R,6R,7R)-6-formil-7-benzoiloxi-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on [J. Am. Chem. Soc., 96, 5865 (1974)] 45 ml dimetoxietánnal készített oldatát –20 °C-on hozzáadjuk az elegyhez és az egészet szobahőmérsékleten keverjük további 2 óra hosszat. Az oldatot ezután ecetsavval semlegesítjük, éterrel hígítjuk és 4 %-os nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk. Az éteres fázist vízzel semlegesre mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban be-

töményítjük. Ily módon 3,80 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

IR: 2950, 1770, 1720, 1700, 1640, 1460, 1280, 1160, 1115, 715/cm.

5 6g) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-(3S)-3-hidroxi-7-klór-1,6-oktadienil]-7-benzoiloxi-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on

235 ml éteres cinkbórhidrid-oldatot (készítés: „Neue Methoden der Präparativen Organischen Chemie”, Vol. IV, 241. oldal, Verlag Chemie) 5 °C-on hozzáadunk 3,8 g 6f) példa szerint előállított keton 230 ml dimetoxietánnal készített oldatához és az elegyet 5 óra hosszat keverjük. Ezután óvatosan vizet adunk az elegyhez, majd éterrel hígítjuk és utána telített konyhasó-oldattal együtt rázzuk. Ezt követően az éteres fázist elkülönítjük, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (8:2 arányú) pentán/éter-elegyben. Ily módon 2,1 g α-alkoholt (3S-konfigurációjú) és utána 930 mg megfelelő β-alkoholt (3R-konfigurációjú) kapunk.

IR: 3600, 2965, 1770, 1720, 1600, 1270, 975/cm.

6h) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-(3S)-3-hidroxi-7-klór-1,6-oktadienil]-7-hidroxi-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on

640 mg káliumhidrogénkarbonátot hozzáadunk 2,1 g 6g) példa szerint előállított α-alkohol 100 ml metanollal készített oldatához és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük argongáz légkörben 4 óra hosszat. Az oldatot vákuumban betöményítjük, a maradékhoz 90 ml 1 n hidrogénklór-oldatot adunk és az elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatokat vízzel semlegesre mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük, majd oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk. Ily módon 1,35 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj alakjában.

IR: 3600, 2965, 1770, 975/cm.

6i) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-(3S)-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-7-klór-1,6-oktadienil]-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on

756 mg dihidropirán és 5,5 mg p-toluolszulfonsav elegyét hozzáadjuk 1,20 g 6h) példa szerint előállított diol 21 ml metilénklóriddal készített oldathoz és az elegyet 0 °C-on 30 percig keverjük. Az elegyet ezután metilénklóriddal hígítjuk és utána extraháljuk oly módon, hogy 4 %-os nátriumhidrogénkarbonát-oldattal együtt rázzuk. Ezután a szerves fázist vízzel mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 1,85 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj alakjában.

IR: 2950, 1768, 976/cm.

6j) (2RS, 3aR,4R,5R,6aS)-4-[(1E,6Z)-(3S)-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-7-klór-1,6-oktadienil]-2-hidroxi-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-perhidrociklopenta[b]furan

55 A 3i) példa szerint járunk el és így 1,79 g cím szerinti vegyületet kapunk 1,85 g 6i) példa szerint előállított laktontól.

6k) (5Z,13E,18Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-19-klórprosztatriénsav

60 A 3j) példa szerint dolgozunk és így 690 mg cím szerinti vegyületet kapunk 1,75 g 6j) példa szerint előállított laktoltól.

65

6l) A 6k) példa szerinti vegyület metilésztere

A 3k) példa szerint járunk el és így 670 mg metilésztert kapunk a 6k) példa szerint előállított prosztántriénsavból kiindulva.

6m) 5-jód-5,6-dihidro-18,19-didehidro-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-19-klórproztaciklin-metilészter

25,5 ml vizet és 1,53 g nátriumhidrogénkarbonátot adunk 670 mg 6l) példa szerint előállított metilészterhez és az elegyet 0 °C-ra hűtjük. Az oldathoz cseppenként hozzáadjuk 649 mg jód 21 ml éterrel készített oldatát. A hozzáadást a hűtött oldathoz 10 perc alatt hajtjuk végre és az elegyet 0 °C-on 4 óra hosszat keverjük. A vizes fázist elkülönítjük az éteres oldattól és az éteres fázist 5 %-os nátriumtiosulfát-oldattal mossuk. A szerves fázist kétszer mossuk vízzel, utána nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk hexán/11–20 % etilacetát-elegyen. Ily módon 757 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 2950, 1750, 1440, 1030, 980/cm.

6n) 18,19-didehidro-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-19-klórproztaciklin-metilészter

1,4 ml diazobicycloundecént hozzáadunk 750 mg 6m) példa szerint előállított jódéter 7,0 ml abszolút benzollal készített oldatához és az elegyet 50 °C-on keverjük argongáz légkörben 2 óra hosszat. Az oldatot ezután éterrel hígítjuk és vízzel ötször mossuk. A szerves fázist magnéziumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 602 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

7. példa

19-klór-18,19-didehidro-7-oxoproztaciklin-metilészter

480 mg 6. példa szerinti bisz-tetrahidropiraniléter 20 ml (65:35:10 arányú) jégcet(tetrahidrofuran)/víz eleggyel készített oldatát argongáz légkörben 15 óra hosszat keverjük. Az oldatot ezután etilacetáttal hígítjuk és egymás után mossuk telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és vízzel. A szerves oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot szilikagél felett kromatografáljuk hexán/30–50 % acetonelegyenben. Ily módon 292 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3450, 2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

8. példa

19-klór-18,19-didehidro-7-oxoproztaciklin

200 mg 7. példa szerint előállított diol 2,5 ml metanolos káliumhidroxiddal (1,94 g káliumhidroxid 12,9 ml víz és 64,6 ml metanol elegyében oldva) készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük argongáz légkörben 3 óra hosszat. Ezután 10 ml vizet adunk az oldathoz és az elegyet éterrel tisztítjuk. Az éteres fázist előntjük, a vizes fázist pedig megsavanyítjuk (4,5 pH-ra) 10 %-os citromsav-oldattal, majd egymás után extraháljuk kétszer kloroform/5 % etanol-eleggyel és egyszer etilacetáttal. A szerves fázisokat egyesítjük, telített nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 189 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3400 (sáv), 2950, 1740, 1710, 1665, 1440, 1370/cm.

9. példa

5 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranil)-18,19-tetradehidroproztaciklin-metilészter

130 mg kálium-terc-butoxidot hozzáadunk 581 mg 6n) példa szerint előállított proztaciklin-származék 3,5 ml vízmentes dimetilszulfoxiddal készített oldatához és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük argongáz légkörben 3 óra hosszat. Ezután jeget adunk az oldathoz és az elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatot vízzel mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Az 530 mg maradékot minden további tisztítás nélkül felhasználhatjuk.

IR: 2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

10. példa

20 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranil)-18,19-tetradehidro-7-oxoproztaciklin-metilészter

Az 1. példában leírt módon dolgozunk és így 115 mg cím szerinti vegyületet kapunk 520 mg 9. példa szerint előállított acetilénszármazékból.

25 IR: 2950, 1740, 1715, 1665, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

11. példa

30 7-oxo-18,19-tetradehidroproztaciklin-metilészter

A 7. példában megadott módon dolgozunk és így 65 mg cím szerinti vegyületet kapunk 110 mg 10. példa szerint előállított 7-keto-származékból.

IR: 3450, 2950, 1740, 1715, 1665, 1440, 1370/cm.

35 12. példa

7-oxo-18,19-tetradehidroproztaciklin

A 8. példában leírt módon járunk el és így 57 mg cím szerinti vegyületet kapunk 65 mg 11. példa szerint előállított metilészterből.

40 IR: 3400 (sáv), 2950, 1740, 1710, 1665, 1440, 1370/cm.

13. példa

45 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranil)-19-klór-18,19-didehidro-16-metil-7-oxoproztaciklin-metilészter

Az 1. példában megadott módon járunk el és így 235 mg cím szerinti vegyületet kapunk 650 mg 16-metil-18,19-didehidro-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-19-klórproztaciklinmetilészterből.

50 IR: 2950, 1740, 1710, 1670, 1440, 1370, 1050, 980/cm.

A 13. példánál használt kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő.

55 13a) 3-klór-2-butenilmethylmalonsav-etilészter

(2-etoxikarbonil-2-metil-5-klór-4-hexénsav-metilészter)

A 6a) példa szerint dolgozunk és így 85 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 105–112 °C (0,5 mmHg) forráspontú, 66,5 g cisz-transz-1,3-diklór-2-butenből és 87 g methylmalonsav-dietilészterből.

60 13b) 16-metil-18,19-didehidro-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-19-klórproztaciklin-metilészter

A 6b)–6n) példák szerint járunk el és így 720 mg cím szerinti vegyületet kapunk 13a) példa szerint

előállított 3-klór-2-butenilmetilmalonsav-etilészterből kiindulva.

IR: 2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

14. példa

19-klór-18,19-didehidro-16-metil-7-oxoprosztaciklin-metilészter

A 7. példában leírt módon dolgozunk és így 305 mg cím szerinti vegyületet kapunk 520 mg 13. példában megadott bisz(tetrahidropiranyl)éterből.

IR: 3450, 2950, 1750, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

15. példa

19-klór-18,19-didehidro-16-metil-7-oxoprosztaciklin

A 8. példában megadott módon dolgozunk és így 215 mg cím szerinti vegyületet kapunk 240 mg 14. példa szerint előállított diolból.

IR: 3400(sáv), 2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

16. példa

16-metil-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19-tetrahidroprosztaglandin-metilészter

A 9. példában leírt módon járunk el és így 148 mg cím szerinti vegyületet kapunk 590 mg 13b) példa szerint előállított 19-klór-származékból.

IR: 2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

17. példa

11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-16-metil-7-oxo-18,19-tetradehidroprosztaglandin-metilészter

Az 1. példában leírt módon dolgozunk és így 132 mg cím szerinti vegyületet kapunk 490 mg 16. példa szerint előállított acetilén-származékból.

IR: 2950, 1740, 1715, 1660, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

18. példa

16-metil-7-oxo-18,19-tetradehidroprosztaglandin

A 11. és 12. példákban megadott módon járunk el és így 63 mg cím szerinti vegyületet kapunk 130 mg 17. példa szerint előállított ketonból.

IR: 3400 (sáv), 2950, 1740, 1710, 1670, 1440, 1370/cm.

19. példa

(17Z)-11,15-bisz(O-acetil)-17,18-didehidro-7-oxoprosztaciklin-metilészter

Az 1. példában megadott módon dolgozunk és így 179 mg cím szerinti vegyületet kapunk 480 mg 17,18-(cisz)-didehidroprosztaglandin-11,15-diacetát-metilészterből.

IR: 2950, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360, 1240/cm.

A 19. példában használt kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

19a) 17,18-(cisz)-didehidroprosztaglandin-11,15-diacetát-metilészter (PGI₃-11,15-diacetát-metilészter)

Az 1c) és 1d) példákban megadott módon dolgozunk és így 595 mg cím szerinti vegyületet kapunk 750 mg 5-jód-17,18-(cisz)-didehidro-PGI₁-metilészterből [R. Johnson és mtsai., J. Am. Chem. Soc., 100, 7690 (1978)].

IR: 2950, 1740, 1700, 1460, 1360, 1240/cm.

20. példa

(17Z)-17,18-didehidro-7-oxoprosztaciklin

A 2. példában megadott módon járunk el és így 105 mg cím szerinti vegyületet kapunk 160 mg 19. példa szerint előállított diacetát-metilészterből.

IR: 3400 (sáv), 2940, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360/cm.

21. példa

16-fluor-7-oxoprosztaciklin-metoximetilészter

190 mg 2. példa szerint előállított prosztaciklin-származékot feloldunk 0,5 ml vízmentes metilén-kloridban és 0 °C-on 0,1 ml etil-diizopropilamin, valamint 0,06 ml klórmetil-metilétert adunk az oldathoz. Az oldatot 2 óra hosszat állni hagyjuk, utána vizet adunk hozzá és az elegyet néhányszor etilacetáttal extraháljuk. A szerves kivonatokat egyesítjük, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot vékonyrétegkromatográfián tisztítjuk, az eluálást (1:1 arányú) hexán/etilacetát-eleggyel végezzük, így 136 mg cím szerinti vegyületet kapunk 8aj alakjában.

IR: 3450, 2950, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360/cm.

22. példa

16-metil-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19-tetradehidroprosztaglandin-metilészter

A 6n) példában leírt módon járunk el és így 490 mg cím szerinti vegyületet kapunk 630 mg 16-metil-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-jód-5,6-dihidro-18,19-tetradehidroprosztaglandin-metilészterből kiindulva.

IR: 2945, 1740, 1705, 1440, 1030/cm.

A 22. példánál használt kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

22a) 16-metil-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19-tetradehidroprosztaglandin-F₂α-metilészter

Éteres diazometán-oldatot adunk 546 mg 16-metil-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19-tetradehidroprosztaglandin-F₂α (27 29 960 számú NSZK-beli nyilvánossághozatali irat) 5,0 ml éterrel készített oldatához addig, ameddig a reakcióelegy színe tartósan sárga nem marad. A felesleges diazometánt jégecet cseppenkénti adagolásával eltávolítjuk és a színtelen reakcióoldatot vákuumban betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást fokozatosan hexán/etilacetát-eleggyel végezzük. Ily módon 523 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3045, 2940, 1740, 1440, 1030/cm.

22b) 16-metil-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-jód-5,6-dihidro-18,19-tetrahidroprosztaglandin-metilészter

Az 1b) példa szerint járunk el és így 645 mg cím szerinti vegyületet kapunk 520 mg 22a) példa szerinti metilészterből kiindulva.

IR: 2945, 1740, 1140, 1040/cm.

23. példa

7-oxo-17,18-tetradehidro-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-prosztaglandin-metilészter

210 mg szeléndioxidot hozzáadunk 530 mg 11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18-tetradehidroprosztaglandin-metilészter 40 ml dioxánnal készített oldatához és az elegyet 95 °C-on melegítjük argongáz légkörben 2 óra hosszat. Az oldatot jeges vízben

keverjük és éterral néhányszor extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, félig telített nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A kapott 590 mg nyers terméket szilikagélén kromatografáljuk és az eluálást fokozatosan végezzük hexán/20 % etilacetát-eleggyel. További elválasztást vékonyrétegekromatográfias úton végzünk (85:15 arányú) hexán/etilacetát-eleggyel, mint eluáló szerrel. Ily módon 145 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

IR: 2950, 1740, 1710, 1650, 1440, 1360, 1040/cm.

A 23. példánál használt kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő.

23a) 3-hexánsav-metilészter

5,9 g 3-hexánsav 50 ml éterral készített oldatát kis feleslegben alkalmazott éteres diazometán-oldattal kezeljük. Ezután az elegyhez néhány csepp jégécetet adunk és az elegyet vákuumban betöményítjük, a maradékot pedig desztilláljuk. Ily módon 5,65 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Fp. 62 °C (5 Hgmm).

IR: 2950, 2220, 1730, 1430, 1250, 1160, 1010/cm.

23b) (2-oxo-4-heptilidén)-trifenilfoszforán

61 ml (1,3 mólos hexános) butillítium-oldatot 20 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadunk 28,6 g trifenilmetilfoszfóniumbromid 300 ml vízmentes éterral készített szuszpenziójához és a egészet szobahőmérsékleten keverjük 2 óra hosszat. A kapott oldathoz ezután 0,5 óra alatt cseppenként hozzáadjuk 5,04 g 23a) példa szerint előállított észter 50 ml vízmentes éterral készített oldatát és az elegyet 1,5 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. A kivált fehér csapadékot kiszűrjük és éterral mossuk. A szerves fázist félig telített nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A nyers terméket szilikagél felett tisztítjuk és fokozatosan eluáljuk hexán/etilacetát-eleggyel. Ily módon 10,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3080, 2940, 1590, 1400, 1120, 700/cm.

23c) (1S,5R,6R,7R)-7-benzoiloxi-6-[(1E)-3-oxo-1-okten-5-inil]-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on

7,4 g (1S,5R,6R,7R)-6-formil-7-benzoiloxi-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on [E. J. Corey és mtsai., J. Chem. Soc., 91, 5675 (1969)] és 10,3 g 23b) példa szerint előállított foszforán 200 ml vízmentes toluóllal készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük 5,5 óra hosszat. A reakcióoldatot vákuumban betöményítjük és az eluálást fokozatosan végezzük hexán/40 % etilacetát-eleggyel. Ily módon 9,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3020, 1780, 1730, 1640, 1460, 1280, 1170, 1120, 1070, 975, 715/cm.

23d) (1S,5R,6R,7R)-7-benzoiloxi-6-[(1E)-(3S)-3-hidroxi-1-okten-5-inil]-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on

5,81 g nátriumbórhidridet beviszünk 9,5 g 23c) példa szerint előállított keton 307 ml vízmentes metanollal készített és -40 °C-ra hűtött oldatához és az elegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 3 óra hosszat. A felesleges nátriumbórhidridet 9,62 ml jégécet adagolásával elbontjuk és az elegyet 30 °C-on vákuumban szárakra pároljuk. A maradékhoz vizet adunk és az oldatot néhányszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat félig telített nátriumklorid-oldattal mossuk,

magnéziumsulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Az epimer alkohol elkülönítése érdekében, a kapott 9,75 g nyers terméket gondosan kromatografáljuk szilikagélén és az eluálást fokozatosan végezzük pentán/éter-eleggyel. Ily módon 4,4 g cím szerinti terméket kapunk.

IR: 3450, 3000, 2950, 1780, 1720, 1610, 1450, 1270, 1180, 1110, 1060, 980, 715/cm.

23e) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E)-(3S)-3-hidroxi-1-okten-5-inil]-7-hidroxi-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on

712 mg vízmentes káliumkarbonátot beviszünk 4,3 g 23d) példa szerint előállított alkohol 47 ml metanollal készített oldatába és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 3 óra hosszat. Ezután jéggel való hűtés közben 0,72 ml tömény hidrogénklorid-oldatot adunk cseppenként a reakcióelegyhez és az egészet betöményítjük vákuumban. A maradékot metilénkloridban oldjuk, az oldatot magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers terméket szilikagél felett kromatografáljuk, az eluálást metilénklorid/aceton-eleggyel fokozatosan végezzük. Ily módon 2,85 g cím szerinti vegyületet kapunk. IR: 3950, 2940, 1770, 1420, 1160, 1070, 1030, 970/cm.

23f) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E)-(3S)-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-okten-5-inil]-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabiciklo[3.3.0]oktan-3-on

1,0 ml dihidropiránt és 12,5 ml p-toluolszulfonsavat hozzáadunk 2,80 g 23e) példa szerint előállított diol 40 ml vízmentes metilénkloriddal készített oldatához és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 45 percig. Az oldatot metilénkloriddal hígítjuk és félig telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk. A szerves fázisokat ezután semlegesre mossuk félig telített nátriumklorid-oldattal, magnéziumsulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A nyers terméket szilikagél felett kromatografáljuk és fokozatosan eluáljuk hexán/40 % etilacetát-eleggyel. Ily módon 4,42 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 2950, 1770, 1410, 1030/cm.

23g) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-[(1E)-(3S)-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-okten-5-inil]-2-hidroxi-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-perhidrociklopenta[b]furan

17,9 ml (20 %-os toluolos) diizobutilalumínium-hidrid-oldatot argongáz légkörben cseppenként hozzáadunk 4,3 g 23f) példa szerint előállított lakton 84 ml toluóllal készített és -70 °C-ra hűtött oldatához. A reakcióelegyhez 0,5 óra múlva hozzáadunk 1,0 ml izopropanolt és 8,97 ml vizet, majd az egészet szobahőmérsékleten keverjük 2,5 óra hosszat. A csapadékot kiszűrjük és metilénkloriddal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumsulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Ily módon 4,15 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

IR: 3900, 2900, 1460, 1340, 1250, 1190, 1120, 1010, 970, 880/cm.

23h) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9-hidroxi-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18-tetradehidroproszta-5,13-diénsav és metilészter

115 ml (1,3 mólos hexános) butillítium-oldatot argongáz légkörben hozzáadunk 32,2 ml hexametildiszilazán 92 ml vízmentes tetrahidrofuranál készített és -12 °C-ra hűtött oldatához. A keletkező szintelen lítium-hexametilszilazid oldatot 15 perc alatt argongáz légkörben cseppenként hozzáadjuk 34,0 g karboxi-

butilfenilfoszfóniumbromid 370 ml abszolút tetrahidrofuránnal készített oldatához. A szuszpenziót tovább keverjük szobahőmérsékleten mindaddig, ameddig élénkpiros oldatot nem kapunk (körülbelül 45 perc). Ezután 4,0 g 23 g) példa szerint előállított laktol 270 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát 10 perc alatt hozzáadjuk a foszforán-oldathoz és az elegyet 42–45 °C-on melegítjük argongáz légkörben 3 óra hosszat. A reakció befejeződése után az elegyet 2 liter 2,5 %-os nátriumklorid-oldatba keverjük be és 4,5–4,0 pH-ra savanyítjuk 10 %-os citromsav-oldattal. A vizes szuszpenziót 250–250 ml éterrel ötször extraháljuk és az egyesített éteres fázisokat négyszer extraháljuk 40–40 ml 2 %-os nátriumhidroxid-oldattal. A vizes nátriumhidroxidos kivonatokat (4,5 pH-ra) megsavanyítjuk 10 %-os citromsav-oldattal és négyszer extraháljuk 100–100 ml éterrel. Ezeket az éteres kivonatokat magnéziumsulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Ily módon 5,9 g nyers terméket kapunk, amelyet metilénkloridban oldunk és metilészterre alakítunk éteres diazometán-oldattal való kezelés útján. A reakció befejeződése után az oldatot vákuumban betöményítjük és a nyers terméket szilikagél felett kromatografáljuk, az eluálást fokozatosan végezzük hexán/20 % etilacetát-eleggyel. Ily módon 4,15 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3950, 2900, 1730, 1430, 1120, 1020, 960/cm.

23i) 5,6-dihidro-5-jód-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18-tetradehidroprosztaciklin-metilészter

98 ml vizet és 5,39 g nátriumhidrogénkarbonátot hozzá adunk 4,1 g 23h/ példa szerint előállított metilészter 91 ml éterrel készített oldatához. Az elegyet 4 °C-ra hűtjük és 4,11 g jód 176 ml éterrel készített oldatát adjuk hozzá argongáz légkörben 20 perc alatt. A reakcióelegyet választó tölsésre visszük 4 óra múlva, a vizes fázist elkülönítjük és a szerves fázist 5 %-os nátriumtiosulfát-oldattal mossuk. A színtelen éteres fázist félig telített nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 4,5 g nyers terméket kapunk, amelyet szilikagél felett kromatografálunk és az eluálást fokozatosan hexán/20 % etilacetát-eleggyel végezzük. Ily módon 4,28 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 2920, 1720, 1430, 1350, 1230, 1190, 1120, 1070, 1010, 960, 895, 860, 810, 730/cm.

23j) 11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18-tetradehidroprosztaciklin-metilészter

4,1 ml diazabicikloundecént hozzáadunk 1,31 g 23i) példa szerint előállított jódéter 11,0 ml abszolút benzollal készített oldatához és az oldatot 50 °C-on keverjük 2 óra hosszat. Az oldatot ezután etilacetáttal hígítjuk és vízzel semlegesre mossuk. A szerves kivonatokat magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 1,05 g cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 2900, 1730, 1680, 1430, 1350, 1230, 1130, 1020, 970/cm.

24. példa

7-oxo-17,18-tetradehidroprosztaciklin-metilészter

130 mg 23. példa szerint előállított 7-oxo-szarmazékot 4,3 ml oldószerkegelyben, amely 65:35:10 arányú ecetsav/víz/tetrahidrofurán-elegy, keverünk argongáz légkörben 17 óra hosszat szobahőmérsékleten.

A reakcióoldatot óvatosan nátriumhidrogénkarbonát-oldatba keverjük be és a vizes fázist háromszor extraháljuk 50–50 ml metilénkloriddal. Az egyesített szerves fázisokat félig telített nátriumklorid-oldattal semlegesre mossuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 92 mg maradékot kapunk, amelyet preparatív vékonyréteg-kromatográfiás úton tisztítunk. Az eluálást 95:5 arányú kloroform/etanol-eleggyel végezzük. Az eluálást megismételjük. Ily módon 73 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3440, 2950, 1740, 1710, 1660, 1430, 1360/cm.

25. példa

7-oxo-17,18-tetradehidroprosztaciklin

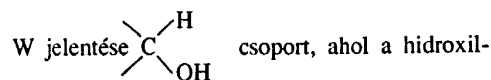
60 mg 24. példa szerint előállított metilészter 1,2 ml metanolos káliumhidroxiddal (1,94 g káliumhidroxid 12,9 ml vízben és 64,6 ml metanolban oldva) készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük argongáz légkörben 8 óra hosszat. A reakcióoldatot ezután 8 ml vízzel hígítjuk és éterrel kétszer extraháljuk. A vizes fázist (4,5 pH-ra) megsavanyítjuk 10 %-os citromsav-oldattal, majd kétszer extraháljuk éterrel és kétszer etilacetáttal. A szerves fázisokat egyesítjük, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon 52 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

IR: 3400 (sáv), 2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 7-oxoprosztaciklin-szarmazékok, ahol a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy 1–4 szénatomos alkoxialkylcsoport, vagy



csoport adott esetben 1–4 szénatomos alkanoilcsoporttal vagy tetrahidropiranyl-csoporttal lehet helyettesítve,

R₂ jelentése 3–7 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, halogén-alkil-csoport, 3–7 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoport, amelyek adott esetben egy halogénatommal vagy egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehetnek helyettesítve, és

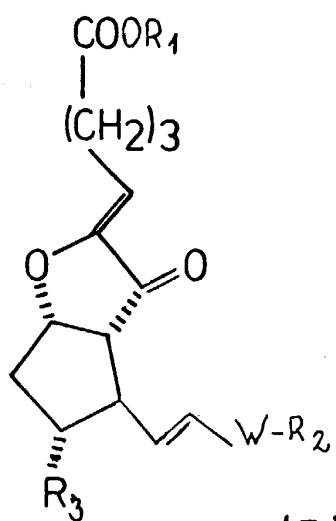
R₃ jelentése hidroxilcsoport, amely adott esetben egy 1–4 szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal vagy egy tetrahidropiranyl-oxi-csoporttal lehet helyettesítve és abban az esetben ha R₁ jelentése hidrogénatom, bázissal képzett gyógyászatban alkalmazható sói előállítására,

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, amelyben R₁, R₂, R₃ és W jelentése a fenti, vagy e vegyület sóját, szelén-dioxiddal reagáltatunk, és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyület hidroxil-védőcsoportjait eltávolítjuk és/vagy elszappanosítjuk, és/vagy észterezzük, vagy kívánt esetben egy savat sóvá alakítunk át.

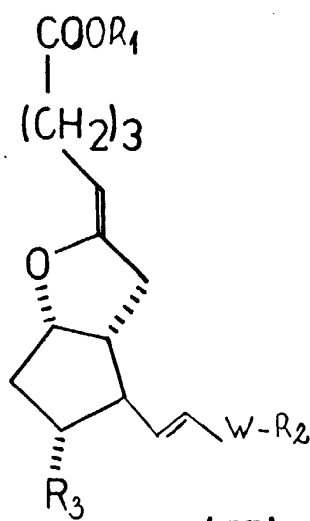
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁, W és R₃ jelentése az 1. igénypontban megadottakkal egyezik és R₂ jelentése 3–6 szén-

- atomos fluoralkilcsoport vagy 3–6 szénatomos alkenilcsoport, amely adott esetben egy halogénatommal vagy egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R₁, R₂, R₃ és W jelentése a tárgyi kör szerinti – a szelén-dioxiddal reagáltatunk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁, W és R₃ jelentése az 1. igénypontban megadottakkal egyezik és R₂ jelentése 3–7 szénatomos alkinilcsoport, amely adott esetben 1-helyzetben egy halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R₁, R₂, R₃ és W jelentése a tárgyi kör szerinti – szelén-dioxiddal reagáltatunk.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 11,15-bisz(O-acetil)-16-fluor-7-oxoprosztaciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 16-fluorproszta-ciklin-11,15-diacetát-metilésztert reagáltatunk szelén-dioxiddal.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 16-fluor-7-oxoprosztaciklin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 11,15-bisz(O-acetil)-16-fluor-7-oxoprosztaciklin-metilésztert bázisos katalizátor, előnyösen alkálifém-hidroxid katalizátor jelenlétében hidrolizálunk.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 11,15-bisz(O-acetil)-18,19-didehidro-19-metil-7-oxoprosztaciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 19-metil-18,19-didehidroproszta-ciklin-11,15-diacetát-metilésztert reagáltatunk szelén-dioxiddal.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 18,19-didehidro-19-metil-7-oxoprosztaciklin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 11,15-bisz(O-acetil)-18,19-didehidro-19-metil-7-oxoprosztaciklint bázisos katalizátor, előnyösen alkálifém-hidroxid jelenlétében hidrolizálunk.
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-19-klór-18,19-didehidro-7-oxoprosztaciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 18,19-didehidro-11,15-bisz(tetrahidropiran-2-iloxi)-19-klórproszta-ciklin-metilésztert reagáltatunk szelén-dioxiddal.
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 19-klór-18,19-didehidro-7-oxoprosztaciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 18,19-didehidro-11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-19-klór-7-oxoprosztaciklin-metilésztert reagáltatunk valamely savval, előnyösen szerves savval, oldószer jelenlétében.
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 19-klór-18,19-didehidro-7-oxoprosztaciklin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 19-klór-18,19-didehidro-7-oxoprosztaciklin-metilésztert bázisos katalizátor, előnyösen alkálifém-hidroxid- vagy alkálifém-karbonát jelenlétében hidrolizálunk.
11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-18,19-tetradehidro-7-oxoprosztaciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-18,19-tetradehidroproszta-ciklin-metilésztert szelén-dioxiddal reagáltatunk.
12. Az 1. igénypont szerinti eljárás 7-oxo-18,19-tetradehidroproszta-ciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-18,19-tetradehidro-7-oxo-18,19-tetradehidroproszta-ciklin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 7-oxo-18,19-tetradehidroproszta-ciklin-metilésztert, bázisos katalizátor, előnyösen alkálifém-hidroxid vagy -karbonát jelenlétében hidrolizálunk.
14. Az 1. igénypont szerinti eljárás 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-19-klór-18,19-didehidro-16-metil-7-oxoprosztaciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 16-metil-18,19-didehidro-11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-19-klór-proszta-ciklint reagáltatunk szelén-dioxiddal.
15. Az 1. igénypont szerinti eljárás 19-klór-18,19-didehidro-16-metil-7-oxoprosztaciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-19-klór-18,19-didehidro-16-metil-7-oxoprosztaciklin-metilésztert valamely savval reagáltatunk oldószer jelenlétében.
16. Az 1. igénypont szerinti eljárás 19-klór-18,19-didehidro-16-metil-7-oxoprosztaciklin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 19-klór-18,19-didehidro-16-metil-7-oxoprosztaciklin-metilésztert bázisos katalizátor, előnyösen alkálifém-hidroxid vagy -karbonát jelenlétében hidrolizálunk.
17. Az 1. igénypont szerinti eljárás 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-16-metil-7-oxo-18,19-tetradehidroproszta-ciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 11,15-bisz(tetradehidropirán-2-il-oxi)-16-metil-18,19-tetradehidroproszta-ciklin-metilésztert reagáltatunk szelén-dioxiddal.
18. Az 1. igénypont szerinti eljárás 16-metil-7-oxo-18,19-tetradehidroproszta-ciklin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-16-metil-7-oxo-18,19-tetradehidroproszta-ciklin-metilésztert reagáltatunk valamely savval oldószer jelenlétében, ezt követően bázisos katalizátor, előnyösen alkálifém-hidroxid vagy -karbonát jelenlétében hidrolizáljuk.
19. Az 1. igénypont szerinti eljárás (17Z)-11,15-bisz(O-acetil)-17,18-didehidro-7-oxoprosztaciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 17,18-(cisz)-didehidroproszta-ciklin-11,15-diacetát-metilésztert reagáltatunk szelén-dioxiddal.
20. Az 1. igénypont szerinti eljárás (17Z)-17,18-didehidro-7-oxoprosztaciklin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (17Z)-11,15-bisz(O-acetil)-17,18-didehidro-7-oxoprosztaciklin-metilésztert bázisos katalizátor, előnyösen alkálifém-hidroxid vagy -karbonát jelenlétében hidrolizálunk.
21. Az 1. igénypont szerinti eljárás 16-fluor-7-oxoprosztaciklin-metoximetilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 16-fluor-7-oxoprosztaciklint reagáltatunk szerves oldószerben és tercieramin jelenlétében klór-metil-metil-éterrel.
22. Az 1. igénypont szerinti eljárás 11,15-bisz(O-2-tetrahidropiranyl)-7-oxo-17,18-tetradehidroproszta-ciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 11,15-bisz(tetrahidropirán-2-il-oxi)-17,18-tetradehidroproszta-ciklin-metilésztert reagáltatunk szelén-dioxiddal.

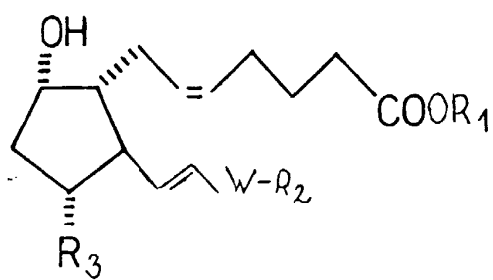
23. Az 1. igénypont szerinti eljárás 7-oxo-17,18-tetradehidroposztaciklin-metilészter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 7-oxo-17,18-tetradehidro-11,15-bisz(tetrahidropirán-2-il-oxi)-proosztaciklin-metilésztert oldószer jelenlétében valamely savval reagáltatunk. 5
24. Az 1. igénypont szerinti eljárás 7-oxo-17,18-tetradehidroposztaciklin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 7-oxo-17,18-tetradehidroposztaciklin-metilésztert bázisos katalizátor, előnyösen alkálifém-hidroxid, vagy -karbonát jelenlétében hidrolizálunk. 10
25. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 15
- W jelentése $\begin{array}{c} \diagup \text{H} \\ \text{C} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$ képletű csoport, ahol a hidroxil- 20
- csoport adott esetben 1–4 szénatomos alkanoil-csoporttal vagy tetrahidropiranyl-csoporttal lehet helyettesítve, 25
- R₂ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 3–6 szénatomos fluor-alkil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú 3–6 szénatomos alkenilcsoport, vagy 3–6 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehetnek helyettesítve, és 30
- R₃ jelentése hidroxilcsoport, amely adott esetben 1–4 szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal vagy tetrahidropiranyl-oxi-csoporttal lehet helyettesítve,
- azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet – ahol R₁, R₂, R₃ és W jelentése a tárgyi kör szerinti – szelén-dioxiddal reagáltatunk.
26. Az 1–25. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R₂, R₃ és W jelentése az 1. igénypontban megadottakkal egyezik és R₁ jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R₁, R₂, R₃ és W jelentése a tárgyi kör szerinti – szelén-dioxiddal reagáltatunk.
27. Az 1–25. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek ahol R₂, R₃ és W jelentése az 1. igénypontban megadottakkal egyezik, gyógyászatban alkalmazható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a kapott (I) általános képletű vegyületet – ahol R₂, R₃ és W jelentése a tárgyi kör szerinti és R₁ jelentése hidrogénatom – valamely szerves bázissal vagy valamely aminnal sóvá alakítunk.
28. Az 1. igénypont szerinti eljárás 18,19-didehidro-19-metil-7-oxoposztaciklin-trisz(hidroximetil)-aminometánsó előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 18,19-didehidro-19-metil-7-oxo-proosztaciklint trisz-(hidroximetil)-aminometánnal reagáltatunk.
29. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–25. igénypont bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R₁, R₂, R₃ és W jelentése az 1. igénypontban megadottakkal egyezik – vagy gyógyászatban alkalmazható sóját a gyógyszertechnológiában szokásosan alkalmazott segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé, előnyösen egyes adagolási formákká alakítjuk.



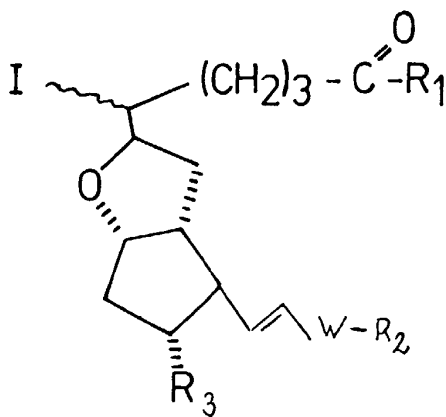
(I)



(II)



(III)



(IV)