



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 421 B**

(12)

# PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1069/86

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07C 405/00**  
//A61K 31/557

(22) Anmeldetag: 22. 4.1986

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 5.1992

(45) Ausgabetag: 28.12.1992

(30) Priorität:

23. 4.1985 GB 8510277 zuerkannt.

(56) Entgegenhaltungen:

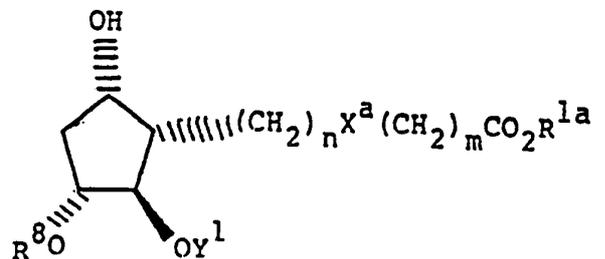
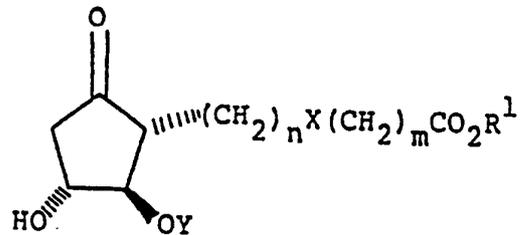
EP-OS 160495

(73) Patentinhaber:

GLAXO GROUP LIMITED  
W1Y 8DH LONDON (GB).

## (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN CYCLOPENTHYLETERN

- (57) Es wird die Herstellung von Verbindungen II beschrieben,  
worum n 1 oder 2 ist;  
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 -CH=C=CH- ist;  
R<sup>1</sup> Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet  
und  
Y für gegebenenfalls substituiertes 3-Phenoxy-2-hydroxypropyl steht,  
wobei eine Verbindung II, worin R<sup>8</sup> eine OH-Schutzgruppe ist, im dem Rest Y entsprechenden Rest Y' die Hydroxylgruppe geschützt ist, X<sup>a</sup> für X oder Acetylen und R<sup>1a</sup> für R<sup>1</sup> oder Wasserstoff steht, oxidiert und die Schutzgruppen entfernt.  
Die neuen Verbindungen inhibieren wirksam die Magensekretion.



AT 395 421 B

Prostaglandin E<sub>2</sub> ist eine natürlich vorkommende Substanz, die viele physiologische Wirkungen hat. Beispielsweise inhibiert sie die Magensäuresekretion und schafft gastrointestinalen Cyto-Schutz bzw. Zellschutz, erniedrigt den Blutdruck, stimuliert und entspannt die glatte Muskulatur, inhibiert die Blutplättchenaggregation und inhibiert die Lipolyse.

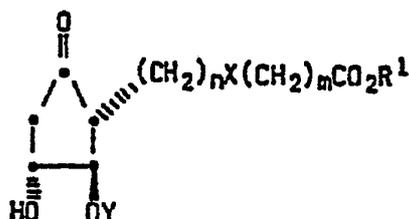
5 Synthetische PGE<sub>2</sub>-Analoge bieten die Möglichkeit verschiedener Wirksamkeit, längerer Aktivitätsdauer und erhöhter Selektivitätsbewirkung und sind daher von beträchtlichem Interesse.

Viele verschiedene PGE<sub>2</sub>-Analoge wurden in der Vergangenheit zur Verwendung in der Medizin vorgeschlagen, jedoch nur in einem Fall wurden 13-Oxa-Verbindungen in dieser Hinsicht vorgeschlagen. So beschreibt die GB-PS 2 082 176 A 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 anti-thrombotische 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 nützlichcs 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 betrifft die Herstellung neuer Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

20



(I),

25

worin n = 1 oder 2;

30

m = 2 bis 5 und

X cis- oder trans-CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten,

oder m = 1 bis 4 ist und X -CH=C=CH- bedeutet,

R<sup>1</sup> für

35

(a) Phenyl [gegebenenfalls substituiert und C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl, Methylthio, Methylsulfinyl, Methylsulonyl, 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 be-

deutet, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxyl, CH<sub>3</sub>-CONH- oder -CONH-, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>

40

[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

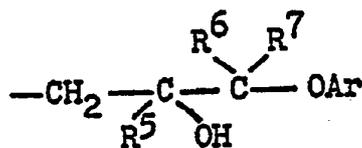
sind], -NHCONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHCOCH<sub>3</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHCO- ] oder für

45

b) 2-Naphthyl; steht, weiters

Y für einen Rest der Formel

50



steht,

55

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 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); bedeutet, und der physiologisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel I.

5 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 (I), worin das die Gruppe  $-(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^1$  tragende Kohlenstoffatom und/oder das Kohlenstoffatom in der Gruppe Y, das die -OH-Gruppe trägt (besonders die erstere), in R-Konfiguration und Mischungen, die solche Isomere enthalten, sind bevorzugt.

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

Wenn R<sup>1</sup> in den Verbindungen der Formel (I) 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.

15 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-. 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,

20 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>-,

25 -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>)NHCOCCH<sub>3</sub>

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

30 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 (I) definiert sind], -NHCONH<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHCOCCH<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>)NHCOCCH<sub>3</sub> ein.

35 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>)NHCOCCH<sub>3</sub>, ist oder R<sup>1</sup> eine 2-Naphthylgruppe bedeutet, sind besonders nützlich.

40 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.

45 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 erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen hat demnach die Formel (I), worin

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

R<sup>1</sup> ist eine Phenylgruppe, substituiert (vorzugsweise 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>)NHCOCCH<sub>3</sub>, oder R<sup>1</sup> ist eine 2-Naphthylgruppe;

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

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> 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.

5 Eine besonders bevorzugte Verbindung (I) ist  $[\text{1R}-[\text{1}\alpha(\text{Z})-2\beta(\text{R}^*),3\alpha]](-)-4-(\text{Benzoylamino})\text{-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclo-pentyl]-5-heptenoat}$ .

Verbindungen der Formel (I) 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.

10 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.

15 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.

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

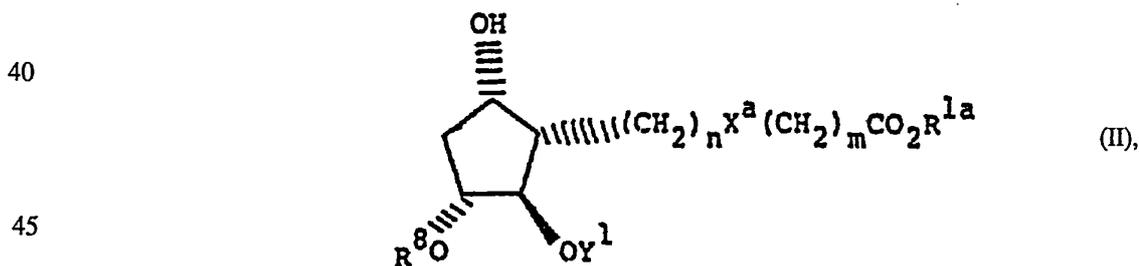
Die Verbindungen können zur parenteralen Verabreichung durch Bolusinjektionen oder kontinuierliche Infusion formuliert werden. Formulierungen zur Injektion können in Einheitsdosisform in Ampullen oder in Mehr-Dosis-Behältern mit zugesetztem Konservierungsmittel dargeboten werden.

25 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.

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

Das Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist nachstehend beschrieben, wobei die verschiedenen Gruppen und Symbole wie vorstehend definiert sind, sofern nicht anders angegeben.

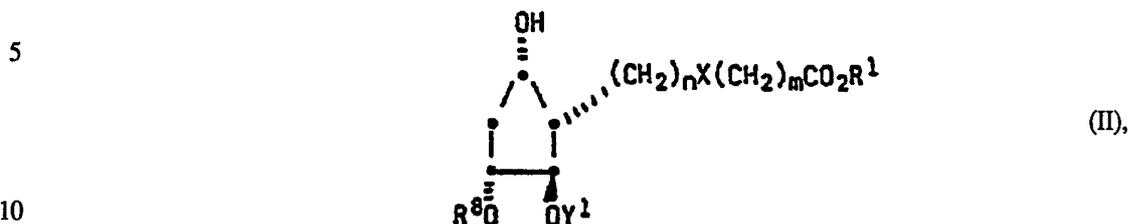
35 Die Herstellung der neuen Verbindungen (I) erfolgt erfindungsgemäß in der Weise, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



50 worin  $\text{R}^8$  eine Hydroxyl-Schutzgruppe bedeutet,  $\text{Y}^1$  eine Gruppe Y bedeutet, wie sie oben definiert ist, worin die Hydroxylgruppe geschützt ist,  $\text{X}^a$  eine Gruppe X bedeutet, wie sie oben definiert ist oder für eine Acetylggruppe steht, und  $\text{R}^{1a}$  eine Gruppe  $\text{R}^1$  bedeutet, wie sie oben definiert ist oder für ein Wasserstoffatom steht, und n und m die oben genannten Bedeutungen haben, oxydiert wird und dann die Hydroxyl-Schutzgruppe entfernt und für den Fall, daß  $\text{R}^{1a}$  ein Wasserstoffatom bedeutet, das Produkt zur Einführung der gewünschten Gruppe  $\text{R}^1$  verestert und für den Fall, daß  $\text{X}^a$  eine Acetylggruppe ist, die Acetylggruppe zur Bildung einer Verbindung, worin  $\text{X} = \text{CH}=\text{CH}$ - oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ist, reduziert wird und gegebenenfalls ein erhaltenes Produkt, worin X für cis- $\text{CH}=\text{CH}$ - steht, zur Bildung einer Verbindung, worin X für trans- $\text{CH}=\text{CH}$ - steht, isomerisiert wird oder ein Produkt, worin X für  $-\text{CH}=\text{CH}$ - steht, zur Bildung einer Verbindung, worin  $\text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2-$  ist, reduziert wird.

55

Erfindungsgemäß werden also durch Oxidation von Verbindungen der Formel (II)

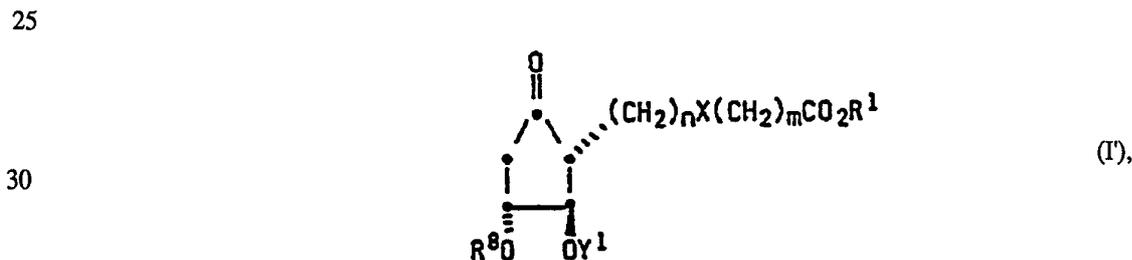


mit beispielsweise Pyridiniumchlorchromat in Anwesenheit eines Puffers (z. B. Natriumacetat) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Dichlormethan) bei einer geeigneten Temperatur (z. B. -10 °C bis Raumtemperatur) Verbindungen der später gezeigten allgemeinen Formel (I') hergestellt. Alternativ kann die Oxidation mit Dimethylsulfoxid, aktiviert durch N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, in Anwesenheit von Pyridiniumtrifluoracetat in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei z. B. -10 °C bis Raumtemperatur durchgeführt werden. Andere, übliche Oxidationsmethoden können ebenfalls verwendet werden, z. B. Jones-Reagens.

Die Ausgangsverbindungen der Formel (II) können hergestellt werden durch allgemein in EP-A1 160 495 beschriebene Verfahren.

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

Die geschützten Verbindungen haben die Formel (I')



35 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



45 definiert.

Die beiden R<sup>8</sup>-Gruppen in den Verbindungen der Formel (I') 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>-Aralkyl 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 Ammoniumfluorid, 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.

Es sei festgehalten, daß die Methode der Abspaltung der Schutzgruppe gewöhnlich angewandt wird im Zusammenhang mit der Bildung der Cyclopentylring-Oxogruppe durch Oxidation. Verbindungen der Formel (I) können auch durch fakultativ vorgesehene Veresterung der entsprechenden Carbonsäuren, d. h. der Verbindungen I, worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom ist, durch übliche Methoden erhalten werden. So kann beispielsweise eine Verbindung der Formel (I) hergestellt werden durch Überführung der entsprechenden Carbonsäure in ein aktiviertes Derivat (z. B. ein entsprechendes gemischtes Anhydrid), das beispielsweise gebildet ist durch Reaktion eines Alkylchlorformiats (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 R<sup>1</sup>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 °C bis Raumtemperatur, durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel (I), worin X eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe ist, können durch Reduktion der entsprechenden erhaltenen Verbindung (I), worin X eine cis- oder trans-CH=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.

Verbindungen der Formel (I), worin X die Gruppe -CH=CH- bedeutet, können hergestellt werden durch selektive Reduktion der erhaltenen entsprechenden Verbindung (I), worin X eine Acetylengruppe bedeutet. Geeignete Methoden für die Reduktion umfassen Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, z. B. Palladium auf einem Träger (z. B. CaCO<sub>3</sub> oder BaSO<sub>4</sub>) 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-CH=CH- ist.

Verbindungen der Formel (I), worin X eine trans-CH=CH-Gruppe ist, können hergestellt werden durch Isomerisierung einer entsprechenden Verbindung, worin X eine cis-CH=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.

Wenn ein spezielles Enantiomeres der Formel (I) 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 EP-A1 160 495 beschrieben sind, aus einem enantiomeren Zwischenprodukt, wie in der EP-A1 74 856 beschrieben, hergestellt werden.

Die folgenden Vorschriften und Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen sind in °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 - Petrolether (Kp. 60-80°, sofern nicht anders angegeben); DIBAL - Diisobutylaluminiumhydrid; THF - Tetrahydrofuran; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - Dichlormethan; 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.

## Vorschriften zur Herstellung von Ausgangsprodukten:

Zwischenverbindung 1

5 [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

10 [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]-oropoxy]-3-[(tetrahydro-2h-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat

Zwischenverbindung 3

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

20 (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]-cyclo-phenyl]-5-heptenoat

Zwischenverbindung 4

25 [3 $\alpha$ R-[3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (2R\*),5 $\beta$ ,6 $\alpha$ ]]-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

30 [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

30 [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

35 Die Zwischenverbindungen 1 bis 6 werden hergestellt, wie es in der europäischen Patentbeschreibung 160495 beschrieben ist.

Zwischenverbindung 7

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

45 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

50 4-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-benzoesäure

55 Eine Suspension von 10,0 g Zwischenverbindung 7 in 200 ml MeOH und 30 ml 5N NaOH-Lösung wurde 24 h bei Raumtempatur 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.

Zwischenverbindung 9N-(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°.

Zwischenverbindungen 10a - 10t

## (a) [1S-[1α(Z),2β(2S\*),3α,5α]]-(+)-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 45minütigem Rühren wurden 0,23 g p-Hydroxyacetophenon zugegeben. Das Rühren wurde 2 h bei -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 Eluierungsmittel die Titelverbindung als Gummi ergab (0,43 g).

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3550, 1753, 1678 cm<sup>-1</sup>; [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = +19,6° (MeOH).

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

(b) [1S-[1α(Z),2β(2S\*),3α,5α]]-(+)-4-(Acetylamino)-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>; [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = +7,9° (MeOH).

(c) [1S-[1α(Z),2β(2S\*),3α,5α]]-(+)-4-[(Aminocarbonyl)-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>): 3510, 3410, 1748, 1682 cm<sup>-1</sup>; [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = +15,4° (MeOH).

(d) [1S-[1α(Z),2β(2S\*),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]-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 getrocknete 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 Eluierungsmittels 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]<sup>22</sup><sub>D</sub> = +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-[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]<sup>22</sup><sub>D</sub> = +20,6° (CHCl<sub>3</sub>).

(f) [1S-[1α(Z),2β(2S\*),3α,5α]]-(+)-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[5-hydroxy-2-[3-phenoxy-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]<sup>22</sup><sub>D</sub> = +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]<sup>22</sup><sub>D</sub> = +24° (CHCl<sub>3</sub>).

(h) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-(+)-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>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +27° (CHCl<sub>3</sub>).

5 (i) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-4-(N,N-Dimethylamino-carbonyl)-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>.

10 (j) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-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>.

15 (k) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-(+)-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>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +21° (CHCl<sub>3</sub>).

20 (l) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-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-[ $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-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>.

25 (n) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-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 11a; IR(CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3430, 1750, 1675 cm<sup>-1</sup>.

30 (o) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-4-Methoxyphenyl-7-[2-[3-(4-fluorophenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 11b; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3590, 3530, 1748 cm<sup>-1</sup>.

35 (p) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-4-(Methylthio)-phenyl-7-[2-[3-(3-chlorophenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 11c; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3520, 1750 cm<sup>-1</sup>.

(q) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-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 11d; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 1758 cm<sup>-1</sup>.

40 (r) [1S-[1 $\alpha$ ,2 $\beta$ (2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-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 11e; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3405, 3600-3200, 1960, 1758, 1675 cm<sup>-1</sup>.

45 (s) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (S\*),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]-4-heptenoat, aus Zwischenverbindung 11f; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3420, 1750, 1678 cm<sup>-1</sup>.

50 (t) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-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-nenenoat, aus Zwischenverbindung 11g; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3420, 1748, 1672 cm<sup>-1</sup>.

#### Zwischenverbindung 11

(a) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-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

55 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 x 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 14; 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 18 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 x 50 ml ER gewaschen. Die organischen Waschwasser wurden mit 2 x 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 x 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 11a hergestellt.

(g) [1S-[α(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 12

[1S-[1α,2β(2S\*),3α,5α]]-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 (1,6 M 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-Pentinsäure 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 verdünnt und mit 3 x 200 ml Wasser und 200 ml Salzlösung gewaschen. Die wäßrigen Waschwasser wurden 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 13

[1R-[1 $\alpha$ ,2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-Methyl-6-acetyloxy-7-[5-acetyl-oxy-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 mg 4-Dimethylaminopyridin wurden zu einer gerührten Lösung von 2,8 g Zwischenverbindung 12 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 14

[1R-[1 $\alpha$ ,2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-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 Methylolithium (1,6 M 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 13 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 15

[1R-[1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8R\*(R\*)]]-8-(2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy)-6-(phenylmethoxy)-2-oxa-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 zugetropft 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 16

[1S-[1 $\alpha$ ,2 $\beta$ (S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-3-Hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxy-propoxy)-5-(phenoxymethoxy)-cyclopentanpropanal

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)-tri-phenylphosphoniumchlorid zugesetzt. Nach 5 min wurde eine Lösung von 2,6 g Zwischenverbindung 15 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 x 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 0,25 N Schwefelsäure-Aceton (80 ml) gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der wäßrige Rückstand mit 3 x 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 17

[1S-[1 $\alpha$ ,2 $\beta$ (2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-2-[3-Phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]propoxy]-5-(phenylmethoxy)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2yl)-oxy]-cyclopentanpropanal

0,95 ml Dihydropyran und 0,1 g Pyridinium-toluol-p-sulfonat wurden zu einer gerührten Lösung von 1,44 g Zwischenverbindung 16 in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0° gegeben. Nach 20stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 2 x 10 ml Wasser, 2 x 10 ml 8%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 2 x 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 18

[4aR-[4a $\alpha$ ,5 $\alpha$ (2R\*),6 $\beta$ ,7a $\alpha$ ]]-Octahydro-5-[3-phenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-cyclopenta[b]pyran-2-ol

5 Eine Lösung von 0,94 g Zwischenverbindung 17 in 50 ml EA wurde 22 h bei N.T.P. über vorreduziertem 10%igen 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>.

Beispiel 1:

10 (a) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-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

15 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 x 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>; [ $\alpha$ ]<sup>22,2</sup><sub>D</sub> = -13,7° (MeOH).

20 [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-Acetylphenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

25 Eine Lösung von 0,24 g Verbindung a 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°, [ $\alpha$ ]<sup>22,4</sup><sub>D</sub> = -18,1° (MeOH).

30 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.

Die Verbindungen der folgenden Beispiele 2 - 20 wurden auf ähnliche Weise hergestellt.

Beispiel 2

35 (b) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-(+)-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>; [ $\alpha$ ]<sup>18,6</sup><sub>D</sub> = +16,7° (MeOH).

40 [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(Acetylamino)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

45 Eine Lösung von 0,3 g Verbindung b in Essigsäure-Wasser-THF (3 ml) (20/10/3) 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°, [ $\alpha$ ]<sup>20,9</sup><sub>D</sub> = -19,4° (MeOH).

50 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

55 (c) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-4-[(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 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.

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

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

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise, wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt:

#### Beispiel 4

(d) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]](-)-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>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11° (CHCl<sub>3</sub>).

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

Eine Lösung von 0,24 g Verbindung d 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°; [ $\alpha$ ]<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

(e) [1R-[1 $\alpha$ (Z)-2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]](-)-[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>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5° (CHCl<sub>3</sub>).

[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

Eine Lösung von 0,24 g Verbindung e 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°; [ $\alpha$ ]<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

(f) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]](-)-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>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -16,3° (CHCl<sub>3</sub>).

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

Eine Lösung von 0,44 g Verbindung f 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°; [ $\alpha$ ]<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**

(g) [1R-[1 $\alpha$ (Z,S\*),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]](-)-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)-cyclopentyl]-5-heptenoat, aus Zwischenverbindung 10g; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3505, 3400, 1740, 1690, 1665 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3,4° (CHCl<sub>3</sub>).

[1R-[1 $\alpha$ (Z,S\*),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]](+)-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 Verbindung 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°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3,5° (EtOH); IR (Nujol): 1740, 1720, 1660, 1645 cm<sup>-1</sup>.

**Beispiel 8**

(h) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]](-)-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>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7° (CHCl<sub>3</sub>).

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

Eine Lösung von 0,35 g Verbindung 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°; [ $\alpha$ ]<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**

(i) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-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>.

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

(0,08 g) aus 0,24 g Verbindung i, gereinigt unter Verwendung von EA als Eluierungsmittel; IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3420, 1745, 1624 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<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**

(j) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-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>.

[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

Eine Lösung von 0,19 g Verbindung j 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°; [ $\alpha$ ]<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.

5 Beispiel 11

(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>).

10 [1R-[1α(Z),2β(R\*),3α]]-(-)-4-[4-(Hydroxy)-benzoylamino]-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

15 Eine Lösung von 0,57 g Verbindung k 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).

20 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

25 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 10l; IR(CHBr<sub>3</sub>): 3440, 1760, 1740, 1678 cm<sup>-1</sup>.

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

30 (0,029 g) aus 0,050 g Verbindung l, 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

35 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>.

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

40 Eine Lösung von 0,44 g Verbindung m 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>).

45 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

50 (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>.

55 [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 Verbindung n, 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  $C_{35}H_{39}NO_8$   
 berechnet: C 69,87 % H 6,53 % N 2,3 %  
 gefunden: 69,42 6,85 2,21.

5 Beispiel 15

(11o) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ]]-4-Methoxyphenyl-7-[2-[3-(4-fluorphenoxy)-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>.

10 [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ]]-(4-Methoxyphenyl-7-[2-[3-(4-fluorphenoxy)-2-hydroxypropoxy]-3-hydroxy-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

(0,06 aus 0,09 g Verbindung o, 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  $C_{28}H_{33}FO_8$   
 berechnet: C 65,10 % H 6,44 %  
 gefunden: 64,75 6,59.

20 Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie Verbindung a des Beispiels 1 hergestellt.

Beispiel 16

(11p) [1R-[1 $\alpha$ (Z)-2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ]]-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>.

25

[1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ]]-4-(Methylthio)-phenyl-7-[2-[3-(4-chlorphenoxy)-2-hydroxypropoxy]-3-hydroxy-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

30 (0,1 g) aus 0,16 g Verbindung p, 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

(q) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ]]-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>.

35

[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

40 Eine Lösung von 0,14 g Verbindung q 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, 1742 cm<sup>-1</sup>.

45 Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise wie Verbindung C des Beispiels 3 hergestellt.

Beispiel 18

(r) [1R-[1 $\alpha$ ,2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-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>.

50

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

55 (0,19 g) aus 0,35 g Verbindung r, 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>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -21,0° (CHCl<sub>3</sub>).

**Beispiel 19**

(s) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-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>.

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

Eine Lösung von 0,17 g Verbindung s 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>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -27° (CHCl<sub>3</sub>).

**Beispiel 20**

(t) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-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>.

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

Eine Lösung von 0,55 g Verbindung t 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°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -34° (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[1 $\alpha$ ,2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(Benzoylamino)-phenyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentan-heptanoat

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°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -29,3° (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-[1 $\alpha$ (E),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(Aminocarbonyl)-phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoat

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>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -30° (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.

Im folgenden sind Vorschriften für pharmazeutische Formulierungen unter Verwendung der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen angegeben. Es wird der Ausdruck „aktiver Bestandteil“ verwendet, um eine Verbindung gemäß den vorstehenden Beispielen, z. B. die Verbindung des Beispiels 4, zu bezeichnen.

**1. Tabletten**

Diese können durch direktes Verpressen hergestellt werden.

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

10

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

15

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
20	
aktiver Bestandteil	0,015 bis 0,2
Magnesiumstearat, BP	1,0
Stärke 1500 (eine Form einer direkt verpreßbaren Stärke)	100,0
Auffüllen auf Gewicht	

25

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.

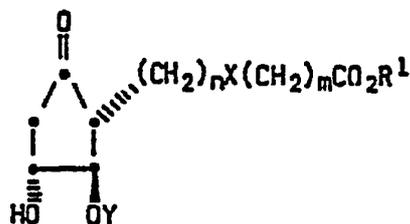
30

**PATENTANSPRÜCHE**

35

**1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel**

40



, (I)

50

worin

n 1 oder 2 ist;

m 2 bis 5 und

55 X cis- oder trans-CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten, oder

m 1 bis 4 ist und X -CH=C=CH- bedeutet,

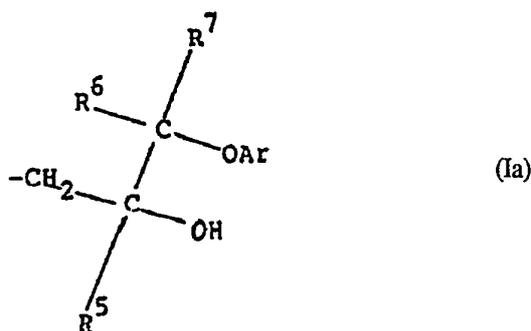
R<sup>1</sup> für

(a) Phenyl [gegebenenfalls substituiert und 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 Wasserstoffatom oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder Phenyl ist), -NHCOR<sup>2</sup> (worin R<sup>2</sup> die eben genannte Bedeutung hat oder eine Phenylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxyl, CH<sub>3</sub>CONH- oder Benzoylamino substituiert ist), -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>)NHCOCH<sub>3</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)-NHCO- ] oder für

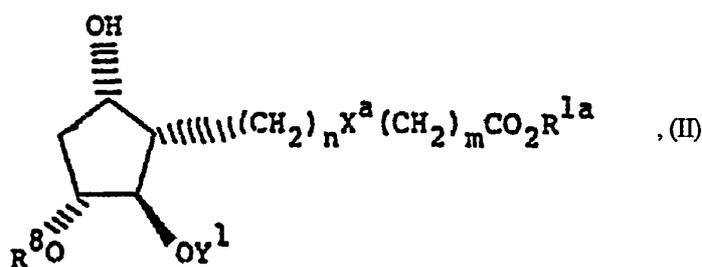
(b) 2-Naphthyl steht, weiters

Y für einen Rest der Formel



steht, worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten und mindestens einer der Reste ein Wasserstoffatom ist,

Ar eine Phenylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch eine oder zwei der 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 substituiert ist, und der Salze der Verbindungen der Formel I, worin R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom steht, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R<sup>8</sup> eine Hydroxyl-Schutzgruppe bedeutet, Y<sup>1</sup> eine Gruppe Y bedeutet, wie sie oben definiert ist, worin die Hydroxylgruppe geschützt ist, X<sup>a</sup> eine Gruppe X bedeutet, wie sie oben definiert ist oder für eine Acetylengruppe steht, und R<sup>1a</sup> eine Gruppe R<sup>1</sup> bedeutet, wie sie oben definiert ist oder für ein Wasserstoffatom steht, und n und m die oben genannten Bedeutungen haben, oxydiert wird und dann die Hydroxyl-Schutzgruppe entfernt und für den Fall, daß R<sup>1a</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, das Produkt zur Einführung der gewünschten Gruppe R<sup>1</sup> verestert und für den Fall, daß X<sup>a</sup> eine Acetylengruppe ist, die Acetylengruppe zur Bildung einer Verbindung, worin X -CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ist, reduziert wird, und gegebenenfalls ein erhaltenes Produkt, worin X für cis-CH=CH- steht, zur Bildung einer Verbindung, worin X für trans-CH=CH- steht, isomerisiert wird, oder ein Produkt, worin X für -CH=CH- steht, zur Bildung einer Verbindung, worin X -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ist, reduziert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung des neuen [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(Benzoylamino)phenyl-7-[3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-phenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl]-4-heptenoats die Verbindung [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]-4-heptenoat oxydiert.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55