

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753146 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753146

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.11.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.11.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 12.05.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

11.11.1974 NL 7414650

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •AKZO N.V., IJssellaan 82, Arnheim, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •de Jager, Evert, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

2 •Pilgrim, William Robert, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Prostaglandiini-analogeja

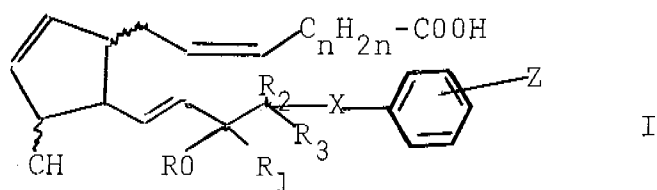
Prostaglandin-analoger

Akzo N.V., Ijssellaan 82, Arnhem, Hollanti.

Prostaglandiini-analogeja - Prostaglandin-analoger

Keksintö koskee uusia biologisesti aktiivisia prostaglandiini-analogeja, menetelmiä näiden yhdisteiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä aktiivisena aineosana sisältäviä lääkevalmisteita.

Keksinnön mukaiset prostaglandiini-analogit ovat tunnettuja siitä, että ne vastaavat yleiskaavaa:



tai kaavan mukaista raseemista seosta, samoin kuin näiden yhdisteiden estereitä, amideja, suoloja ja asyylijohdannaisia, jossa kaavassa $C_n H_{2n}$ vastaa alkyleeni (2-5 C)-ryhmää, R , R_1 , R_2 , R_3 vastaavat vetyä tai alkyyliä (1-4 C), X vastaa happea tai rikkiä ja Z on F, Cl, Br tai CF_3

ja jossa symboli $\sim$ merkitsee α - tai β -konfiguraatiota.

Keksinnön yhdisteissä on useita asymmetrisiä hiiliatomeja, joten erilaiset raseemiset ja optisesti aktiiviset diastereoisomeerit ovat mahdollisia. Kaikki nämä stereoisomeerit sisällytetään keksinnön yhdisteiden joukkoon.

Yhdisteillä I on farmakologisia ominaisuuksia, jotka pääosiltaan vastaavat tunnettujen prostaglandiinien ominaisuuksia.

Näille yhdisteille on erityisesti ominaista, että ne vaikuttavat entisiä paljon korostetummin uterukseen ja munasarjoihin, mistä johtuen ne soveltuvat hyvin synnytyksen aloittamiseen tai raskauden lopettamiseen. Nämä yhdisteet ovat lisäksi erityisen sopivia käytettäväksi eläinten kiima-aikojen synkronointiin.

Kaavaa I vastaavia yhdisteitä, jotka ovat erityisen käyttökelpoisia, ovat:

11 α -hydroksi-15-hydroksi-16-m.kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo,

11 α -hydroksi-15 α -hydroksi-16-m.kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo,

11 α -hydroksi-15 β -hydroksi-16-m.kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo,

11 α -hydroksi-15-hydroksi-15-metyyli-16-m.kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo,

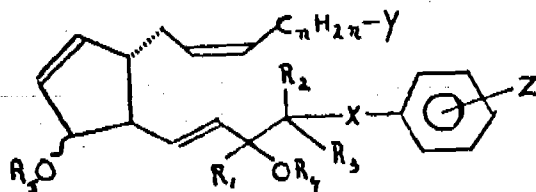
11 α -hydroksi-15-hydroksi-16-m.trifluorimetyylifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo,

11 α -hydroksi-15-hydroksi-16-p.trifluorimetyylifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo,

ja niiden pienimolekyyliset alifaattiset esterit.

Näitä prostaglandiini-analogeja voidaan antaa suun kautta, parenteraalisesti, ihonalaisesti, emättimensisäisesti, kohdunsisäisesti tai peräsuoleen, lähinnä päivittäisen annoksen ollessa 0,01 - 100 μ :tä kehon painon kiloa kohden, riippuen antotavasta.

Keksinnön mukaisia uusia prostaglandiini-analogeja voidaan valmistaa tavalla, jota yleisesti käytetään vastaavia yhdisteitä valmistettaessa. Yhdisteitä I voidaan valmistaa poistamalla yksi tai useampi hydroksyyli- tai karboksyyli-suojaryhmä yhdisteestä, jonka yleiskaava on:



II

tai sen raseemisesta seoksesta, jossa kaavassa ryhmillä C_nH_{2n} , R_1 , R_2 , R_3 , X ja Z on edellä mainittu merkitys, R_4 on vety, alkyyli (1-4 C) tai hydroksyyli-suojaryhmä, R_5 on vety tai hydroksyyli-suojaryhmä ja Y on karboksyyli-ryhmä tai suojattu karboksyyli-ryhmä, edellyttäen, että suojaryhmä on läsnä ainakin yhdessä ryhmistä R_4 , R_5 ja Y .

Hydroksyyli- tai karboksyyli-suojaryhmällä tarkoitetaan ryhmää, joka

a) suojaa tai muuttaa kemiallisesti hydroksyyli- tai karboksyyli-ryhmää siten, että tämä ryhmä ei enään voi osallistua kemialliseen reaktioon ja joka

b) voidaan poistaa tai muuttaa tavalliseen tapaan, minkä ansiosta alkuperäinen hydroksyyli- tai karboksyyli-ryhmä saadaan palautetuksi. Tehokkaita hydroksyyli-suojaryhmiä saadaan tavallisesti esteröimällä tai eetteröimällä kysymyksessä oleva hydroksyyli-ryhmä. Esteröinti voidaan suorittaa, esim., alifaattisilla, sykloalifaattisilla tai aromaattisilla karboksyyli- tai sulfonihapoilla, kuten esim. muurahaishapolla, etikkahapolla, isovoihapolla, trikloori-etikkahapolla, bentsoehapolla, p-fenyylibentsoehapolla, p-metyylibentsoehapolla, palmitiinihapolla, oleiinihapolla, metaanisulfonihapolla, etaanisulfonihapolla, bentseenisulfonihapolla, tolueenisulfonihapolla, jne.

Kun kysymyksessä on suojattavan hydroksyyli-ryhmän eetteröinti, viimeksi mainittu muutetaan yleensä alkoksi- tai aralkoksiryhmäksi, kuten esim. metoksi-, tert.-butoksi-, bentsyylioksi-, p-metyylibentsyylioksifenyylietoksi-, difenyylietoksi-, jne. ryhmäksi. Muita käyttökelpoisia eetteriryhmiä ovat tetrahydropyranyylioksi (THP)- ja trimetyylisilyylioksi (TMS)-ryhmät.

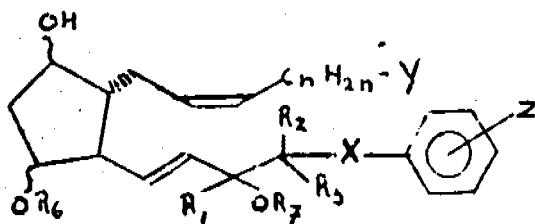
Erityisesti amidi- ja esteriryhmät sisällytetään ryhmien joukkoon, jotka voivat tehokkaasti suojata karboksyyli-ryhmän. Lähinnä käytetään esteröityä karboksyyli-ryhmää, joka vastaa osakaavaa $-COOR$, jossa R vastaa orgaanista ryhmää, kuten esim. substituoitua tai substi-

tuoimatonta alkyyli-, sykloalkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-ryhmää, tai pii-pitoista ryhmää, lähinnä trialkyylisilyyliryhmää kuten trimetyylisilyyliä tai dimetyyli-tert.-butyylisilyyliä.

Suojaryhmän (s) poistaminen suoritetaan yleensä hydrolysoimalla tai pelkistämällä tavalla, jota tavallisesti käytetään orgaanisessa kemiassa. Noudatettava menetelmä riippuu kuitenkin hyvin suuresti sekä kyseisen suojaryhmän että kysymyksessä olevan suojattavan yhdisteen luonteesta että kemiallisista ominaisuuksista.

Tarkasteltaessa menetelmiä, joita voidaan käyttää suojaryhmien poistamiseen, viitattakoon hyvin tunnettuihin kemiallisiin käsikirjoihin.

Edellä mainitussa menetelmässä lähtöaineina käytettäviä yhdisteitä II voidaan valmistaa dehydratoimalla PGF-tyypistä lähtöainetta, jonka sekä 11-asemassa että 15-asemassa olevat hydroksyyli-ryhmät ovat tehokkaasti suojattuja, ja joka vastaa yleiskaavaa:



III

tai sen raseemista seosta,

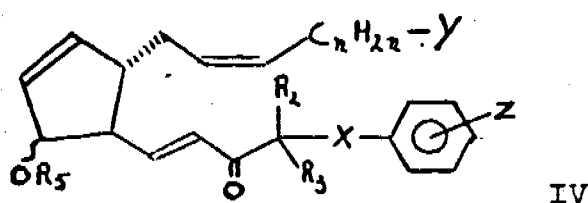
jossa ryhmällä C_nH_{2n} , X, Y, Z, R_1 , R_2 ja R_3 on edellä mainittu merkitys, R_6 on hydroksyyli-suojaryhmä ja R_7 on alkyyli (1-4 C) tai vastaa hydroksyyli-suojaryhmää.

Tässä dehydratoinnissa 9-asemassa olevan hydroksyyli-ryhmän tilalle tulee 9(10)-asemassa oleva kaksoissidos.

Dehydraatio suoritetaan tavalla, jota tavallisesti käytetään tämän kaltaisten reaktioiden yhteydessä. Dehydraatio voidaan suorittaa normaalia korkeammassa lämpötilassa. Lähinnä lisätään kuitenkin vettä poistavaa ainetta, kuten esim. 5,9-diatsobisyklo(4,3,0)non-5-eenia (DBN), karbodi-imidiä, tai seosta, jossa on karbodi-imidiä ja pieni määrä kuparisuolaa. Yleisesti käytetty menetelmä on eliminoitavan hydroksyyli-ryhmän muuttaminen asyylioksiryhmäksi, esim. tosyylioksi-, mesyylioksi- tai asetoksiryhmäksi, minkä jälkeen seuraa tämän asyylioksiryhmän eliminoiminen happamassa tai alkalisisessa väli-

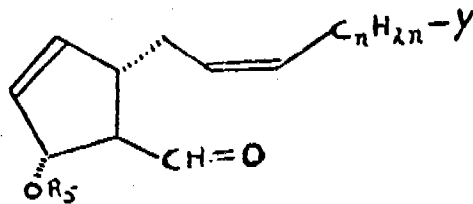
aineessa riippuen molekyyllissä olevista suojaryhmistä) joko edellä mainitun vettä poistavan aineen läsnäollessa tai ilman sitä. Vaihtoehtoisena menetelmänä on eliminointivan hydroksyyli-ryhmän halogenointi, minkä jälkeen seuraa saadun halogeeniryhmän dehydrohalogenointi, lähinnä alkalisisissa olosuhteissa. Homogeenisten reaktio-olosuhteiden vuoksi etusija annetaan menetelmälle, jossa hydroksyyli-ryhmä muutetaan asyylioksiryhmäksi. On selvää, että muiden hydroksyyli-ryhmien (R_6 ja R_7) suojaryhminä tulisi käyttää muita ryhmiä kuin asyyli-ryhmiä, esim. tetrahydropyranyyli- tai trimetyylisilyyli-ryhmiä.

Yhdisteitä I voidaan valmistaa myös yhdisteestä, jonka yleiskaava on



tai sen raseemisesta seoksesta, jossa kaavassa ryhmillä C_nH_{2n} , X, Y, Z, R_2 , R_3 ja R_5 on edellä määriteltä merkitys, pelkistämällä 15-keto-ryhmä vastaavaksi 15-OH-ryhmäksi, esim. metallihydrideillä kuten sinkkiboorihydridillä tai natriumboorihydridillä sopivassa liuottimessa, esim. metanoli/dimetoksietaani-seoksessa, tai antamalla yhdisteen reagoida yhdisteen R_8 -M kanssa, jossa M vastaa alkalimetallia tai sinkkihaloidi- ($ZnCl^-$, $ZnBr^-$, ZnJ^-), magnesiumhaloidi- tai kadmiumhaloidiryhmää ja R_8 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia. Tässä 15-keto-ryhmän pelkistyksessä saadaan tavallisesti 15- α - ja 15- β -hydroksyyli-yhdisteiden seosta. Pelkistävää ainetta, jolla saadaan spesifisesti α -hydroksyyli-yhdistettä, on selostettu artikkelissa J, Am. Chem. Soc. 93, 1491 (1971).

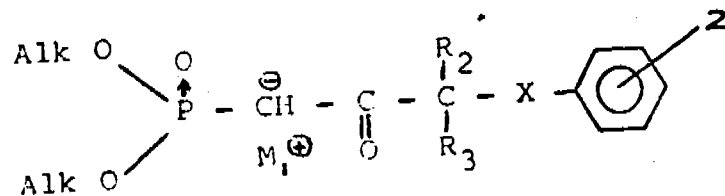
Lähtöaineina käytettäviä yhdisteitä IV voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jonka yleiskaava V on:



V

tai sen raseemisen seoksen,

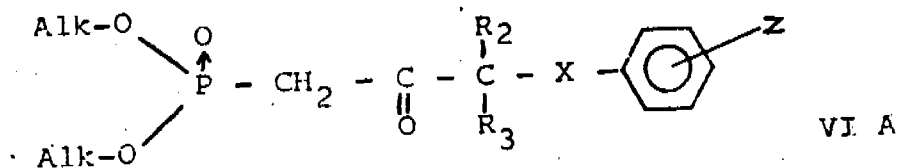
jossa kaavassa ryhmillä C_nH_{2n} , R_5 ja Y on edellä mainittu merkitys, reagoida Wittig-Horner-reagenssin kanssa, jonka yleiskaava on:



VI

jossa R_2 :lla, R_3 :lla, X :llä ja Z :lla on edellä mainittu merkitys, Alk vastaa pienalkyyli-ryhmää, ja M_1 on alkalimetalli-ioni.

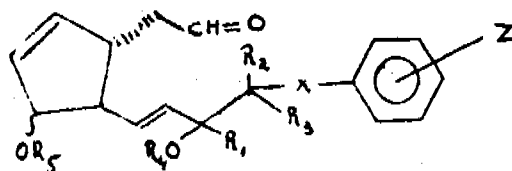
Tätä kaavaa VI vastaavaa reagenssia saadaan käsittelemällä vastaavaa dialkyylifosfonaattia, jonka kaava VI A on:



VI A

metallihydridin, lähinnä natrium-, kalium- tai litiumhydridin kanssa tai alkyyl- tai aryyylimetalli-yhdisteen, kuten alkyylinatrium-, alkyyllitium- tai aryyllitium-yhdisteen kanssa.

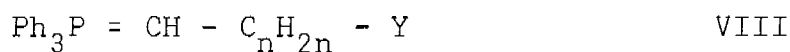
Yhdisteitä I voidaan edelleen valmistaa antamalla yhdisteen, jonka yleiskaava on:



VII

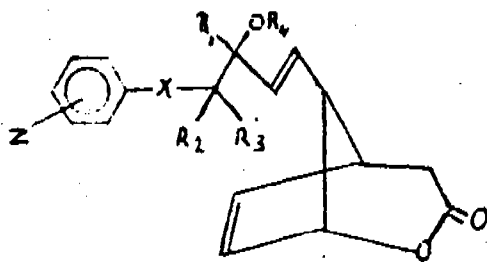
tai sen raseemisen seoksen,

jossa kaavassa merkeillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X ja Z on edellä mainittu merkitys, reagoida Wittig-reagenssin kanssa, jonka yleiskaava on:



jossa ryhmillä $\text{C}_{\text{n}}\text{H}_{2\text{n}}$ ja Y on edellä määritelty merkitys ja pH vastaa aryyli- tai alkyyliryhmää, lähinnä fenyyli-ryhmää. Tämä reaktio suoritetaan tavalla, jota yleensä käytetään Wittig-reaktioiden yhteydessä.

Lähtöaineita VII voidaan valmistaa mukavasti pelkistämällä yhdistettä, jonka yleiskaava on:



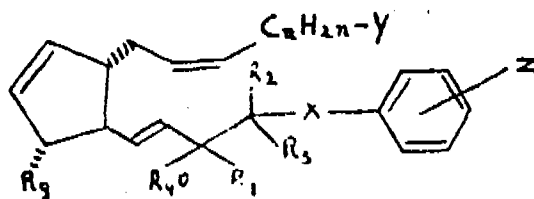
IX

ja/tai sen optista antipodia,

jossa kaavassa merkeillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X ja Z on edellä mainittu merkitys. Tässä pelkistyksessä kaavaa IX vastaava laktoni muuttuu vastaavan laktolin kautta kaavaa VII vastaavaksi yhdisteeksi.

Tässä reaktiossa käytetään lähinnä di-isobutyylialuminiumhydridiä.

Menetelmään, jolla valmistetaan yhdistettä I, jossa alisyklinen hydroksiryhmä on β -asemassa, käyttämällä lähtöaineena vastaavaa α -hydroksyyli-yhdistettä, sisältyy yhdisteen, jonka yleiskaava on:



tai sen raseemisen seoksen,

jossa kaavassa merkeillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y , Z ja ryhmällä C_nH_{2n} on edellä mainittu merkitys ja R_9 vastaa (α)-sulfonyylioksi-ryhmää, kuten (α)-tosyylioksi- tai (α)-mesyylioksi-ryhmää, sulfonyylioksi-ryhmän korvaaminen (S_n2 -substitutio) asyylioksi-ryhmällä, joka on pienimolekyylisen alifaattisen karboksyylihapon kuten muura-haishapon tai etikkahapon johdannainen, minkä jälkeen näin muodostunut β -asyylioksi-ryhmä hydrolysoidaan β -hydroksyyli-ryhmäksi.

On selvää, että yleiskaavan I mukaisten enantiomeerien ja/tai diastereoisomeerien seoksia, joita voidaan saada edellä mainituin reaktiomenetelmin, voidaan, haluttaessa, käsitellä edelleen hajoit-tamalla rasemaatti komponentteihinsa ja/tai eristämällä diastereoiso-meerit. Ne voidaan myös muuttaa edellä jo määritellyiksi reaktioky-kyisiksi johdannaisiksi kuten estereiksi, amideiksi, suoloiksi ja asyylijohdannaisiksi. On kuitenkin itsestään selvää, että esim. metyyli-ryhmää (käytetty synteesissä karboksyyli-ryhmän suojaamiseen) ei tarvitse enää eliminoida, jos on suunniteltu yhdisteen I metyyli-esterin valmistamista.

Tämän keksinnön mukaisten prostaglandiininien ester-, amidi-, suola- tai asyylijohdannaisia voidaan valmistaa tavalliseen tapaan vastaavasta yhdisteestä, jossa on vapaa karboksyyli- ja/tai hydrok-syyli-ryhmä.

Jos valmistetaan kaavaa I vastaavaa prostaglandiini-happoa ja halutaan saada alkyylesteriä, esteröinti suoritetaan lähinnä diatso-hiilivedyllä. Esim. metyyliesteriä saadaan antamalla vapaan hapon I reagoida diatsometaanin kanssa. Käytettäessä samalla tavalla, esim., diatsoetaania ja fenyyliidiatsometaanina, saadaan etyyli- ja vastaavasti bentsyyliesteriä.

Toiseen menetelmään esterien valmistamiseksi sisältyy vapaan hapon muuttaminen vastaavaksi hopeasuolaksi, minkä jälkeen seuraa hopeasuolan reaktio jodidin kanssa. Esimerkkeinä sopivista jodideista ovat: metyylijodidi, etyylijodidi, butyylijodidi, isobutyylijodidi, tert.-butyylijodidi ja muut vastaavat jodidit.

Näiden PG-analogien amideja valmistetaan lähinnä aminolysoidulla vastaavia estereitä.

On selvää, että amideja voidaan valmistaa myös erilaisilla muilla tavoilla, esim. antamalla kaavaa I vastaavan yhdisteen happohalogenidin tai anhydridin reagoida ammoniumhydroksidin tai primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa.

Näiden PG-analogien farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja valmistetaan vapaista hapoista neutraloimalla niitä sopivilla epäorgaanisilla tai orgaanisilla emäksillä.

Kaavan I mukaisten PG-yhdisteiden vapaa(t) hydroksyyli-ryhmä(t), samoin kuin niiden mahdolliset esterit ja amidit, voidaan haluttaessa asyloida, lähinnä anhydridillä tai happohalogenidilla.

Tämän keksinnön esterit ovat estereitä, jotka ovat alifaattisten alkoholien, joissa on 1-18 hiiliatomia, sykloalifaattisten alkoholien, joissa on 3-12 hiiliatomia tai fenyyl- tai fenyylialkyyli-alkoholien, joissa on 6-12 hiiliatomia, johdannaisia, jolloin fenyyliryhmässä voi olla substituentteina 1-3 halogeeniatomia ja/tai yksi tai useampia alkyyliryhmiä, joissa on 1-4 hiiliatomia, joiden pääte-metyyliryhmässä voi, haluttaessa, olla substituentteina 1-3 halogeeniatomia, esim. fluori- tai klooriatomia.

Esimerkkeinä 1-18 -atomisista alifaattisista alkoholeista ovat: metanoli, etanoli, butanoli, dekanoli, isobutanoli, tertiäärinen butanoli, pentanoli, heksadekanoli, oktadekanoli ja niiden isomeerit. Esimerkkeinä 3-12-hiiliatomisista sykloalifaattisista alkoholeista, mukaan luettuina alkyylisubstituoidut sykloalifaattiset alkoholit, ovat: syklopropyyli-, 2-metyylisyklopropyyli-, 2,2-dimetyylisyklopropyyli-, 2,3-dietyylisyklopropyyli-, 2-butyylisyklopropyyli-, syklobutyli-, 2-metyylisyklobutyli-, 3-propyyli-, 2,3,4-trietyylisyklobutyli-, syklopentyli-, 2,2-dimetyylisyklopentyli-, 3-pentyylisyklopentyli-, 3-tert.-butyylisyklopentyli-, sykloheksyyli-, 4-tert.-butyylisykloheksyyli-, 3-isopropyylisykloheksyyli-, 2,2-dimetyylisykloheksyyli-, sykloheptyyli-, syklo-oktyyli-, syklononyyli- ja syklodekyyli-alkoholi. Esimerkkeinä fenyylialkyyli-alkoholeista, joissa on 7-12 hiiliatomia, ovat: bentsyyli-, fenyyletyyli-, 1-fenyylieetyyli-, 2-fenyylipropyyli-, 4-fenyylibutyli- ja 3-fenyylibutyli-alkoholi. Esimerkkeinä fenoleista, joissa on substituentteina 1-3 halogeeniatomia ja/tai yksi tai useampia alkyyliryhmiä,

joissa on 1-4 hiiliatomia, ovat: p-kloorifenyyli-, m-kloorifenyyli-, o-kloorifenyyli-, 2,4-dikloorifenyyli-, 2,4,6-trikloorifenyyli-, p-tolyyli-, m-tolyyli-, o-tolyyli-, p-etyylifenyyli-, p-tert.-butyy-lifenyyli-, 2,5-dimetyylifenyyli-, 4-kloori-2-metyylifenyyli- ja 2,4-dikloori-3-metyylifenyylialkoholi.

Tämän keksinnön yhdisteiden joukkoon sisällytetään sekä substituomattomat että substituoidut amidit.

Substituoiduissa amideissa on lähinnä yksi tai kaksi alifaattista ryhmää (joissa on 1-18 hiiliatomia), sykloalifaattista tai aro-maattista ryhmää (joissa on 5-18 hiiliatomia), jolloin amidiryhmän typpi-atomi voi olla myös heterosyklisessä, lähinnä 5- tai 6-jäsenisessä renkaassa.

Tämän keksinnön mukaisten prostaglandiinin farmakologisesti hyväksyttävät suolat ovat yhdisteitä, joissa on farmakologisesti hyväksyttävä metallikationi, ammoniumkationi, amiinikationi tai kvaternäärinen ammoniumkationi.

Näiden yhdisteiden I asyylijohdannaiset, samoin kuin niiden esterit tai suolat, ovat erityisesti pienimolekyylisten alifaattisten 1-6-hiiliatomisten happojen johdannaisia.

Esimerkkeinä näistä asyyli-ryhmistä ovat asetyyli-, butyryyli-, valeryyli- tai heksanoyyli-ryhmät. Suositeltavin näistä asyyli-ryhmistä on asetyyli-ryhmä.

Edellä mainituista tämän keksinnön mukaisten prostaglandiini-analogien valmistusmenetelmistä erityisen suositeltava on eräs menetelmä, nimittäin kaavaa VII vastaavan yhdisteen reaktio kaavaa VIII vastaavan Wittig-reagenssin kanssa. Kaavaa VII vastaavan väliyhdisteen valmistus on paljon lyhyempi ja mukavampi menetelmä kuin muiden mainittujen väliyhdisteiden valmistusmenetelmät.

Ensisijaisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, jotka vastaavat yleiskaavaa I, jossa (yhdistelmänä tai erikseen):

C_nH_{2n} vastaa n-propyleeniryhmää,

R_1 vastaa vetyä tai metyyliä,

R_2 ja R_3 vastaavat vetyä,

X vastaa happea,

Z vastaa klooria tai trifluorimetyyli-ryhmää, erityisesti meta-ase-massa olevaa,

alisyklinen hydroksyyli-ryhmä on α -asemassa, ja

R vastaa vetyä tai metyyliä,

samoin kuin niiden pienimolekyylliset alifaattiset esterit (1-4 C) tai farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Ensisijaisia ovat lisäksi erityisesti kaavaa I vastaava meta-klooriyhdiste, jossa C_nH_{2n} on n-propyleeni, R_1 , R_2 , R_3 ja R ovat vetyjä, X on happi ja alisyklinen ryhmä on Δ -asemassa, samoin kuin sen pienimolekyylliset alifaattiset esterit tai suolat.

Esimerkki I

11 Δ ,15-dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiapon valmistus

A. 5 g 9 Δ -hydroksi-11 Δ ,15-bistetrahydropyranyylioksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,13-dieenihiappoa liuotettiin pyridiiniin typen suojaamana ja saatu liuos jäädytettiin sitten 0°C:seen. Sen jälkeen lisättiin tiputtaen 2 g metaanisulfonyylikloridia. Kun seosta oli sekoitettu 4 tuntia 0°C:ssa, lisättiin 30 ml vettä, minkä jälkeen suurin osa pyridiinistä tislattiin pois. Kun liuos oli tehty happameksi lisäämällä 2n oksaalihiappoliuosta kunnes pH oli 4, saatu vesipitoinen jäännös uutettiin eetterillä. Yhdistetyt eetterikerrokset pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saanto: 5,5 g (öljyä; 96 %).
 R_f (eetteri): 0,20 (SiO_2).

B. 5,5 g kohdassa A saatua 9 Δ -mesyylioksi-yhdistettä liuotettiin 80 ml:aan dimetyylisulfoksidia (DMSO) typen suojaamana, minkä jälkeen lisättiin huoneen lämpötilassa tiputtamalla 1,9 g kalium-t-butylaattia (2 ekvivalenttia) liuotettuna 40 ml:aan DMS:a. Seosta sekoitettiin sitten 3 tuntia, minkä jälkeen lisättiin vettä. Reaktioseos tehtiin happameksi lisäämällä oksaalihiappoa kunnes pH oli 4 ja uutettiin eetterillä. Yhdistetyt eetteriuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin öljyä, joka puhdistettiin kromatograafisesti silikageelikolonissa. Saanto: 2,7 g (58 %).
 R_f (eetteri) = 0,45 (SiO_2).

C. Kohdassa B saatu tuote (2,7 g) hydrolysoitiin 100 ml:ssa seosta, jossa oli etikkahappoa, vettä ja THF:a (6:3:1), 47°C:ssa 4 tuntia, minkä jälkeen reaktioseos uutettiin eetterillä. Yhdistetyt eetterikerrokset pestiin perätysten kyllästetyllä natriumvetykarbonaatti-liuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella, minkä jälkeen eetterikerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla.

Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 1,6 g öljyä.

Saanto: 86 %. R_F eetteri/metanoli-seoksessa (95:5) = 0,5 SiO_2 :lla.

Esimerkki II

11 α ,15 α -dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihapon ja 11 α ,15 β -dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihapon erottaminen.

190 mg esimerkissä IC saatua 15 α - ja 15 β -epimeeriä erotettiin valmistavasti kromatograafisesti silikageelilevyllä käyttämällä eluointiin kloroformin, metanolin ja etikkahapon seosta (90:5:5).

R_F $CHCl_3:CH_3OH:CH_3COOH$ -seoksessa (90:5:5) = 0,32 (SiO_2) 15 α -OH-epimeerin osalta ja 0,37 (SiO_2) 15 β -OH-epimeerin osalta. Saanto 66 mg ja vastaavasti 76 mg.

Esimerkki III

Esimerkeissä I ja II selostetulla tavalla valmistetaan yhdisteitä:

11 α ,15-dihydroksi-16-m-trifluorimetyylifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 α ,15-dihydroksi-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 α ,15-dihydroksi-15-propyyli-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 α ,15-dihydroksi-16-m-trifluorimetyylifenoksi-2,17,18,19,20-pentanor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 α ,15-dihydroksi-15-etyyli-16-p-fluorifenoksi-2a-homo-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 α -hydroksi-15-metoksi-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 α ,15 α -dihydroksi-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo; ja vastaavaa 15 β -epimeeriä;

11 α ,15 α -dihydroksi-16-m-trifluorimetyyli-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo; ja vastaavaa 15 β -epimeeriä.

Esimerkki IV

11 β ,15-dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihapon valmistus

Liuokseen, jossa oli 1,2 g 11 β -dihydroksi-15-trimetyylisilyylioksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappoa pyridiinissä, lisättiin 1 g p-tolueenisulfonyylikloridia pyridiiniin liuotettuna.

Saatua liuosta sekoitettiin 6 tuntia 10-15°C:ssa, tehtiin sitten happameksi 1-norm. sitruunahapolla ja uutettiin sen jälkeen eetterillä. Yhdistetyt eetterikerrokset pestiin neutraaliksi, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin.

Jäännöstä käsiteltiin ekvivalenttimäärän kanssa metanoliin liuotettua tetraetyyliammoniumformiaattia ja sekoitettiin 2 tuntia 15°C:ssa, minkä jälkeen lisättiin natriumvetykarbonaatin metanoliinliuosta (10 %) ja sekoitettiin uudelleen tunnin ajan 15°C:ssa. Telemällä reaktioseos happameksi 1n sitruunahapolla, uuttamalla eetterillä, pesemällä yhdistetyt eetteriuutteet neutraaliksi, kuivaamalla uute ja haihduttamalla eetteri pois saatiin öljymäistä tuotetta, joka liuotettiin heti etikkahapon, veden ja THF:n seokseen (20:10:3). Tätä seosta sekoitettiin tunnin ajan 38°C:ssa. Sitten reaktioseos uutettiin eetterillä. Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin neutraaliksi, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jatkopuhdistusta varten näin saatu jäännös kromatografioitiin silikageeli-kolonnissa. Tällä tavalla saatiin 0,2 g 11 β -epimeeriä (öljynä).

Esimerkki V

Samalla tavalla kuin esimerkissä IV valmistetaan yhdisteitä: 11 β ,15-dihydroksi-16-m-trifluorimetyylifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 β ,15-dihydroksi-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 β ,15 α -dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo ja vastaavaa 15 β -epimeeriä;

11 β ,15-dihydroksi-15-metyyli-16-m-kloorifenoksi-2a-homo-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;

11 β ,15-dihydroksi-16-m-trifluorimetyylifenoksi-2,17,18,20-pentanor-prosta-5,9,13-trieenihappo.

Esimerkki VI11~~1~~,15-dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieeni-happo-etyyliesterin valmistus

A. 1,7 g 55 %:sta natriumhydridin mineraaliöljysuspensiota suspendoitiin 200 ml:aan kuivaa THF:a. Sitten lisättiin sekoittaen ja tiputtamalla ja kuivan typen suojaamana liuos, jossa oli 8,8 g dimetyyli-2-okso-3-(p-fluorifenoksi)-propyylifosfaattia 200 ml:ssa kuivaa THF:a. Saatua seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten jäähdytettiin 0°C:seen, minkä jälkeen lisättiin 7,0 g 7-(2~~β~~-formyyli-3~~Δ~~-tetrahydropyranyylioksi-4-syklopenten-1~~Δ~~-yyli)-cis-5'-hepteenihappo-etyyliesteriä liuotettuna 50 ml:aan kuivaa THF:a. Saatua reaktioseosta sekoitettiin sen jälkeen 15 minuuttia 0°C:ssa, sekoitettiin 500 ml:n kanssa vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, sen jälkeen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografioitiin silikageelikolonissa heksaani/etyyliasetaatti-seoksella (1:1). Tällä tavalla saatiin 7,5 g 11~~Δ~~-tetrahydropyranyylioksi-15-okso-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieeni-happo-etyyliesteriä värittömänä öljynä. Saanto: 75 %; R_f (eetteri) = 0,60 (SiO_2).

B. Kohdassa A saatu yhdiste (7,5 g) liuotettiin 350 ml:aan dimetoksietaanin ja metanolin seosta (1:1), minkä jälkeen liuos jäähdytettiin 0°C:seen. Sitten lisättiin 0-3°C:ssa sekoittaen tiputtamalla 90 ml kuivaa 0,14-molaarista natriumboorihydridin dimetoksietaaniliuosta. Kun tämä liuos oli lisätty kokonaan, sekoittamista jatkettiin tunnin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen reaktioseos laimennettiin 500 ml:lla vettä ja uutettiin (3 x).

250 ml:n suuruisilla eetterierillä. Yhdistetyt eetterikerrokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saatu jäännös kromatografioitiin silikageelillä eetteriä käyttäen. Näin saatiin 5,2 g 11~~Δ~~-tetrahydropyranyylioksi-15-hydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieeni-happo-etyyliesteriä kummankin C_{15} -epimeerin seoksena (öljyä). Saanto: 69 %; R_f (eetteri) = 0,38 (SiO_2).

c) Poistettaessa tetrahydropyranyyli-ryhmä esimerkissä I C selostetulla tavalla saatiin 3,8 g 11~~L~~15-dihydroksi-16-p-fluorifenylioksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo-etyyliesteriä. Saanto 91 %; R_f (eetteri) = 0,25 (SiO_2).

Esimerkki VII

Samalla tavalla kuin esimerkissä VI valmistetaan:

11~~L~~15-dihydroksi-16-m-trifluorimetyylifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo-etyyliesteriä;

11~~L~~15-dihydroksi-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo-etyyliesteriä.

Esimerkki VIII

11~~L~~15-dihydroksi-15-metyyli-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo-etyyliesterin valmistus.

A. 7,5 g 11~~L~~tetrahydropyranylioksi-15-okso-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo-etyyliesteriä liuotettiin 250 ml:aan kuivaa eetteriä. Saatu liuos jäädytettiin $-40^{\circ}C$:seen typpi-atmosfäärin suojaamana, minkä jälkeen noin 30 minuutin kuluessa $-40^{\circ}C$:ssa sekoittaen lisättiin tiputtamalla 40 ml 0,38 moolia liuosta, jossa oli metyyli-magnesiumjodidia kuivassa eetterissä. Sekoittamista $-40^{\circ}C$:ssa jatkettiin tunnin ajan. Sitten reaktioseokseen lisättiin, sekoittaen ammoniumkloridin vesiliuosta. Orgaanisen kerroksen eroittamisen jälkeen vesikerros uutettiin 100 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten kuiviin. Puhdistamalla jäännös kromatograafisesti silikageelillä eetterin avulla saatiin 4,4 g 11~~L~~tetrahydropyranylioksi-15-hydroksi-15-metyyli-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappoetyyliesteriä värittömänä öljynä.

Saanto: 57 %; R_f (eetteri) = 0,40 (SiO_2).

B. Poistettaessa tetrahydropyranyyli-ryhmä esimerkissä IC selostetulla tavalla saatiin vapaata 11~~L~~hydroksi-yhdistettä 15~~L~~ ja 15~~B~~-hydroksi-epimeerien seoksena.

Esimerkki IX

Samalla tavalla kuin esimerkissä VIII valmistetaan yhdisteitä:

11~~L~~15-dihydroksi-15-metyyli-16-m-kloorifenoksi-17,18,9,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo-etyyliesteri;

11 α ,15-dihydroksi-15-etyyli-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo-etyyliesteri;

11 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-16-m-trifluorimetyyllifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo-bentsyyliesteri.

Esimerkki X

11 α ,15 (α ja β)-dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiapon valmistus

A. Liuokseen, jossa oli 10,6 g 5-trifenyylifosfoniovaleriaanahappobromidia 40 ml:ssa kuivaa DMSO:a lisättiin tiputtamalla ja typen suojaamana 32 ml 1,5-molaarista dimsyl-natriumin DMSO-liuosta. Saatu liuos jäädytettiin jäissä, minkä jälkeen lisättiin nopeasti liuos, jossa oli 1,22 g 2 β -(3'-hydroksi-4'-p-fluorifenoksi-trans-1'-butenyyli)-3 α -hydroksi-4-syklopenteeni-1 α -etanaalia 3 ml:ssa kuivaa DMSO:a. Kun seosta oli sekoitettu 5 minuuttia, lisättiin jäissä jäädyttään 100 ml vettä. Saatu seos tehtiin happameksi lisäämällä 2-norm. H₂SO₄:a kunnes pH oli 5, ja sen jälkeen uutettiin kolme kertaa 100 ml:n suuruisilla eetterierillä. Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä (1x), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten haihdutettiin kuiviin.

B. Kohdassa A saatu epimeeriseos eristettiin ja 15 α -hydroksi-epimeeri ja 15 β -hydroksi-epimeeri eroitettiin tavalliseen tapaan (viitataan esimerkkiin II).

Saanto: 15 α -hydroksi-epimeeri: 0,52 g; R_f (eetteri): 0,20 (SiO₂); Saanto: 15 β -hydroksi-epimeeri: 0,46 g; R_f (eetteri): 0,30 (SiO₂). Kokonaissaanto: 63 %.

C. Käyttämällä lähtöaineina 2 β -(3' α -hydroksi-4'-p-fluorifenoksi-trans-1'-butenyyli)-3 α -hydroksi-4-syklopenten-1 α -yyli-etanaalia ja 5-trifenyylifosfoniovaleriaanahappobromidia, kohdassa A selostetulla tavalla saatiin suoraan 11 α ,15 α -dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappoa.

Esimerkki XI

Samalla tavalla kuin esimerkissä X valmistetaan yhdisteitä: 11 α ,15-dihydroksi-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo; 11 α ,15 α -dihydroksi-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihiappo;

11~~2~~,15/ β -dihydroksi-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;
 11~~2~~,15-dihydroksi-15-metyyli-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;
 11~~2~~,15-dihydroksi-15-metyyli-16-m-trifluorimetyylifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo-etyyliesteri;
 11~~2~~,15-dihydroksi-16-m-klooritiofenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo;
 11~~2~~-hydroksi-15-metoksi-16-m-kloorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo (molempia 15-epimeerejä).

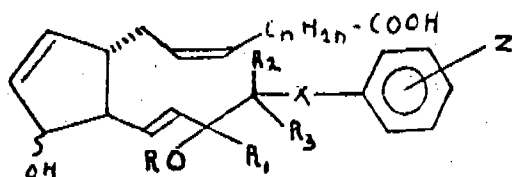
Esimerkki XII

11~~2~~,15-dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappo-metyyliesteri

0,25 g 11~~2~~,15-dihydroksi-16-p-fluorifenoksi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trieenihappoa liuotettiin 10 ml:aan kuivaa eetteriä. Liuosta jäädytettiin jäissä ja tiputtamalla lisättiin liuosta, jossa oli diatsometaania eetterissä (noin 0,2-molaarista) kunnes seos jäi pysyvästi vaaleankeltaiseksi. Liuottimen haihduttamisen jälkeen raaka esteri kromatografioitiin silikageelillä eetterin avulla. Tuote saatiin talteen öljynä (0,15 g); R_f (eetteri): 0,18 (SiO_2).

Patenttivaatimukset.

1. Menetelmä yhdisteen, jonka yleiskaava on:



tai sen rasemaatin valmistamiseksi, jossa kaavassa

C_nH_{2n} vastaa (2-5 C)-alkyleeniryhmää,

R , R_1 , R_2 , R_3 vastaavat vetyä tai (1-4 C)-alkyyliiryhmää,

X vastaa happea tai rikkiä, ja

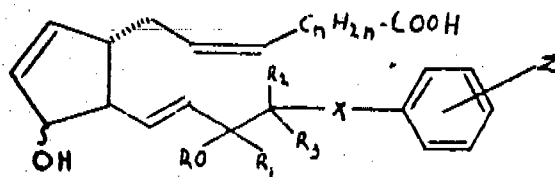
Z vastaa substituentteja F, Cl, Br tai CF_3 ,

ja jossa symboli $\sim$ osoittaa α - tai β -asemassa olevaa sidosta, tai sen estereiden, amidien, asyylijohdannaisten tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että tätä yhdistettä valmistetaan tavalla, jota yleensä käytetään vastaavien yhdisteiden valmistamiseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan yhdistettä I, jossa (yhdistelmänä tai erikseen): C_nH_{2n} vastaa n-propyleeniryhmää, R_1 vastaa vetyä tai metyyliä, R_2 ja R_3 vastaavat vetyä, X vastaa happea, Z vastaa meta-kloori- tai meta-trifluorimetyyli-ryhmää ja R vastaa vetyä tai metyyliä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavaa VII vastaavan yhdisteen annetaan reagoida kaavaa VIII vastaavan Wittig-reagenssin kanssa, minkä jälkeen mahdollisesti läsnä olevat, suojaryhmät poistetaan, ja minkä jälkeen, mikäli halutaan, näin saatu yhdiste muutetaan esteriksi, amidiksi, suolaksi tai aryylijohdannaiseksi ja/tai eroitetaan erillisiksi raseemisiksi tai optisesti aktiivisiksi stereo-isomeereiksi.

4. Prostaglandiini-analogi, joka vastaa yleiskaavaa:



tai sen rasemaatti,

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, esterit, amidit ja asyyli-johdannaiset,

jossa kaavassa C_nH_{2n} vastaa alkyleeniä (2-5 C),

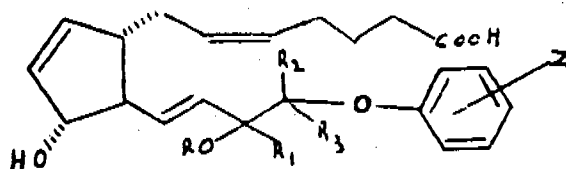
R , R_1 , R_2 , R_3 vastaavat vetyä tai alkyylia (1-4 C),

X vastaa happea tai rikkiä,

Z vastaa substituenttia F, Cl, Br tai CF_3 , ja

symboli $\sim$ osoittaa α - tai β -konfiguraatiota.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen prostaglandiini-analogi, joka vastaa kaavaa:

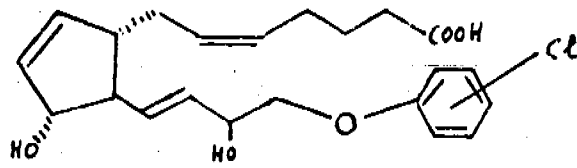


tai sen rasemaatti,

jossa kaavassa substituentteilla R , R_1 , R_2 , R_3 ja Z on vaatimuksessa 4 ilmoitetut merkitykset,

samoin kuin sen pienimolekyylliset alifaattiset esterit tai farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, joka vastaa kaavaa:

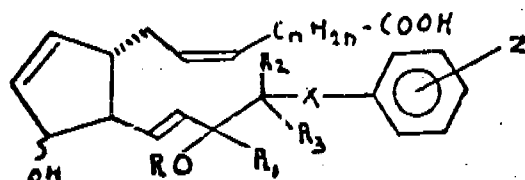


tai sen rasemaatti,

ja näiden yhdisteiden pienimolekyyliset alifaattiset esterit tai suolat.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med den allmänna formeln:



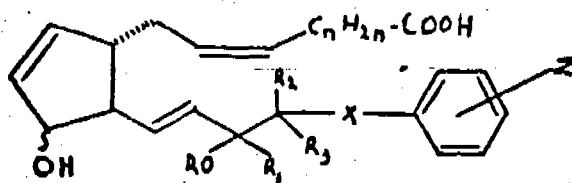
I

eller racematet därav, varvid C_nH_{2n} betecknar en (2-5 C)-alkylengrupp, R, R_1 , R_2 , R_3 betecknar väte eller en (1-4 C)-alkylgrupp, X betecknar syre eller svavel, och Z betecknar F, Cl, Br eller CF_3 , och varvid symbolen $\sim$ indikerar en bindning i α - eller β -ställning, eller estrar, amider, acylderivat eller farmaceutiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att denna förening framställs på ett sätt som är vanligt för liknande föreningar.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening I framställs, vari (antingen i kombination eller ej) C_nH_{2n} betecknar en n-propylengrupp, R_1 betecknar väte eller metyl, R_2 och R_3 betecknar väte, X är syre, Z är en meta-klor- eller meta-trifluormetylgrupp och R betecknar väte eller metyl.

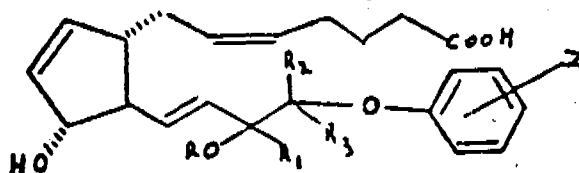
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln VII reageras med en Wittig-reagens med formeln VIII, varefter de skyddande grupperna som kan vara närvarande, avlägsnas och den sålunda erhållna föreningen, ifall önskvärt, omvandlas till en ester, amid, ett salt eller arylderivat och/eller separeras i separata racemiska eller optiskt aktiva stereoisomerer.

4. Prostaglandinanalogue med den allmänna formeln:



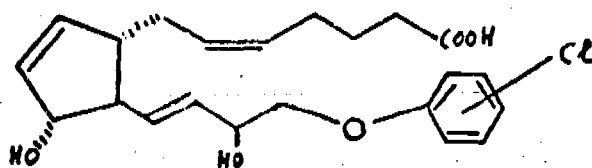
eller ett racemat därav, jämte farmaceutiskt godtagbara salter, estrar, amider och acylderivat därav, varvid C_nH_{2n} betecknar alkylen (2-5 c), R, R_1 , R_2 , R_3 betecknar väte eller alkyl (1-4 C), X är syre eller svavel, Z är F, Cl, Br eller CF_3 , och symbolen $\sim$ indikerar α - eller β -konfigurationen.

5. Prostaglandinanalogs enligt patentkravet 4 med formeln:



eller ett racemat därav, varvid R, R_1 , R_2 , R_3 och Z har den i patentkravet 4 angivna betydelsen, jämte lägre alifatiska estrar eller farmaceutiskt godtagbara salt därav.

6. Förening enligt patentkravet 5 med formeln:



eller ett racemat därav, jämte lägre alifatiska estrar eller salter av dessa föreningar.