



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8503213

Nederland

⑲ NL

- 
- ⑤4 Prostaglandine-analogen, werkwijzen ter bereiding ervan alsmede farmaceutische preparaten, die de prostaglandine-analogen bevatten.
- ⑤1 Int.Cl<sup>4</sup>: C07C 69/73, C07C 65/00, C07C 62/00, C07C 59/40, A61K 31/557, A61K 31/19, A61K 31/215, C07C 69/757, C07C 69/76, C07C 149/00, C08B 37/16.
- ⑦1 Aanvrager: May & Baker Limited te Dagenham, Groot-Brittannië.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
2517 JR 's-Gravenhage.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8503213.
- ②2 Ingediend 21 november 1985.
- ③2 Voorrang vanaf 22 november 1984.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8429545 .
- ⑥2 - -

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 16 juni 1986.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Prostaglandine-analogen, werkwijzen ter bereiding ervan alsmede farmaceutische preparaten, die de prostaglandine-analogen bevatten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe prostaglandine I<sub>2</sub> analogen, op werkwijzen voor de bereiding ervan, op farmaceutische preparaten, die de prostaglandine-analogen bevatten en op sleutel-tussenprodukten, die voor hun bereiding kunnen worden gebruikt.

5 Prostaglandine I<sub>2</sub> (anderszins bekend als PGI<sub>2</sub> of prostacycline) is een fysiologisch actieve natuurlijke stof met de formule 1 en de chemische naam ervan is (5Z,13E)-(9S,11R,15S)-6,9-epoxy-11,15-dihydroxyprosta-5,13-dieenzuur [Nature, 263, (1976) 663, Prostaglandins, 12, (1976) 685, ibid, 12, (1976) 915, ibid, 13, (1977) 3, ibid, 13, (1977) 10 375 en Chemical and Engineering News, 20 dec., 17 (1976)].

Het is bekend, dat PGI<sub>2</sub> bereid kan worden door incubatie van prostaglandine G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) of prostaglandine H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) met microsomale fracties bereid uit de thorax-aorta van het varken, de mesenteriumslagader van het varken, de konijnen-aorta of de maagfundus van 15 ratten. PGI<sub>2</sub> heeft een sterke ontspanningsactiviteit op de slagader en enkele andere soorten gladde spieren. Voorts vertoont PGI<sub>2</sub> sterk een door arachidonzuur geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie bij de mens.

Rekening houdende met het feit, dat tromboxan A<sub>2</sub>, bereid door 20 incubatie van PGG<sub>2</sub> of PGH<sub>2</sub> met bloedplaatjesmicrosomen, een contraherende activiteit op de slagader en een aggregatie-activiteit op bloedplaatjes heeft, laten de hiervoor vermelde eigenschappen van PGI<sub>2</sub> zien, dat PGI<sub>2</sub> een zeer belangrijke fysiologische rol in een levend lichaam vervult. PGI<sub>2</sub> kan geschikt zijn voor de behandeling 25 van arteriosclerose, atherosclerose, hartstoornis, trombose, hypertensie, angina of astma.

Natuurlijk PGI<sub>2</sub> is zo instabiel (wordt geactiveerd in een bufferoplossing met een pH van 7,6 na 20 minuten bij 22°C of na 10 minuten 30 bij 37°C), dat toepassing van PGI<sub>2</sub> voor medische doeleinden moeilijk is.

Uitgebreide onderzoeken zijn uitgevoerd om werkwijzen te ontdekken voor de chemische bereiding van meer stabiele analogen van PGI<sub>2</sub> en hun produkten, die de farmacologische eigenschappen van het "natuurlijke" PGI<sub>2</sub> of een of meer van dergelijke eigenschappen in een 35 verhoogde graad, of tot dusverre onbekende farmacologische eigenschappen bezitten. Als resultaat van uitgebreid onderzoek en experimenteren is gevonden, dat in bepaalde analogen van PGI<sub>2</sub> en derivaten daarvan,

de eigenschappen van het "natuurlijke" PGI<sub>2</sub>, in sommige aspecten van zijn activiteiten, verbeterd of gemodificeerd zijn.

De onderhavige uitvinding verschaft dienovereenkomstig nieuwe prostaglandine-analogen met de algemene formule 2 [waarin R<sup>1</sup> een waterstofatoom of een alifatische of alicyclische koolwaterstofgroep voorstelt, bijvoorbeeld een rechte of vertakte alkylgroep, die 1 tot 12, meer in het bijzonder 1 tot 6 koolstofatomen bevat, eventueel gesubstitueerd door een cycloalkylgroep, die 3 tot 8 koolstofatomen bevat, of een mono-, bi- of tri-cycloalkyl- of mono-, bi- of tri-cycloalkenylgroep, die ten hoogste 10 koolstofatomen bevat en eventueel gesubstitueerd is door 1 of 2 rechte of vertakte alkyl- of alkenylgroepen, die elk ten hoogste 3 koolstofatomen bevatten, bijv. een cyclohexyl- of een 6,6-dimethylbicyclo[3,1,1]hept-2-een-2-ylgroep, Y<sup>1</sup> een carbonyl- of hydroxymethyleengroep voorstelt, A<sup>1</sup> een alkyleenbinding, die 1, 2 of 3 koolstofatomen bevat en eventueel een methyl- of ethylsubstituent draagt voorstelt, R<sup>2</sup> een waterstofatoom of een methyl- of ethylgroep voorstelt en R<sup>3</sup> een waterstofatoom voorstelt of R<sup>2</sup> en R<sup>3</sup> een alkyleenbinding, die 2 of 3 koolstofatomen bevat, die eventueel een methyl- of ethylsubstituent draagt, vormt, zodanig dat de symbolen A<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en R<sup>3</sup>, tezamen met de koolstofatomen, waardoor zij zijn verbonden, een cycloalkylring met 5, 6, 7 of 8 koolstofatomen kunnen vormen, die eventueel 1 of 2 methyl- of ethylsubstituenten draagt, of A<sup>1</sup> en R<sup>3</sup>, tezamen met het koolstofatoom, waardoor zij zijn verbonden, een fenyleenring kunnen vormen, eventueel gesubstitueerd met een halogeen (bijv. chloor, broom, fluor of jood) atoom of door een trifluormethylgroep of door een rechte of vertakte alkyl- of alkoxygroep, die 1 tot 6 koolstofatomen bevat, A<sup>2</sup> een directe binding of een methyleengroep voorstelt, die eventueel 1 of 2 methyl- of ethylsubstituenten draagt, X<sup>1</sup> een ethyleen-, trans-vinyleen- of ethynyleengroep voorstelt, Y<sup>2</sup> een carbonyl- of hydroxymethyleengroep voorstelt en (i) A<sup>3</sup> een rechte of vertakte alkyleenketen, die 1 tot 5 koolstofatomen bevat, voorstelt, Z<sup>1</sup> een directe binding of een zuurstof- of zwavelatoom voorstelt en R<sup>4</sup> een groep R<sup>4'</sup> voorstelt, die een alifatische of alicyclische koolwaterstofgroep is, bijvoorbeeld een rechte of vertakte alkylgroep, die 1 tot 12 koolstofatomen bevat, eventueel gesubstitueerd met een cycloalkylgroep, die 3 tot 8 koolstofatomen bevat, of een mono- bi- of tri-cycloalkyl- of mono-, bi- of tri-cycloalkenylgroep, die ten hoogste 10 koolstofatomen bevat en eventueel gesubstitueerd is door 1 of 2 rechte of vertakte alkyl- of alkenylgroepen, die elk ten hoogste 3 koolstofatomen bevatten, bijv. een cyclohexyl- of een 6,6-dimethylbicyclo[3,1,1]hept-2-een-2-ylgroep,

of  $R^4$  een fenylgroep voorstelt, eventueel gesubstitueerd met een halogeenatoom (bijv. chloor, broom, fluor of jood) of door een trifluor-methylgroep of door een rechte of vertakte alkyl- of alkoxygroep, die 1 tot 6 koolstofatomen bevat, of (ii)  $A^3$  en  $Z^1$  beide directe bindingen voorstellen en  $R^4$  een groep  $R^4'$  voorstelt, zoals hiervoor gedefinieerd] alsmede de cyclodextrineclatraten en, wanneer  $R^1$  een waterstofatoom voorstelt, niet-toxische zouten daarvan.

In deze beschrijving wordt beoogd, wanneer verwezen wordt naar verbindingen met de formule 2, eveneens te verwijzen naar deze cyclodextrineclatraten en niet-toxische zouten daarvan, wanneer de context dit toelaat.

Eveneens zal het voor de deskundigen duidelijk zijn, dat de verbindingen met formule 2 tenminste vier centra van chiraliteit bezitten, welke vier centra van chiraliteit aan de koolstofatomen op de plaatsen 8, 9, 11 en 12 zijn. Naast deze vier centra van chiraliteit, zal een ander centrum van chiraliteit voorkomen, wanneer  $Y^1$  of  $Y^2$  een hydroxymethyleengroep voorstelt en nog andere centra van chiraliteit kunnen voorkomen in de groepen  $A^3$ ,  $R^1$  en  $R^4$  en in de groep  $-CH(R^2)A^1CH(R^3)A^2-$ . De aanwezigheid van centra van chiraliteit leidt, zoals bekend, tot het bestaan van isomerie. Echter hebben de verbindingen met formule 2 alle een zodanige configuratie, dat de waterstofatomen, gebonden aan het bruggehoofdkoolstofatoom op de plaatsen 8 en 9 cis met betrekking tot elkaar zijn. Dienovereenkomstig vallen alle isomeren met formule 2 en mengsels daarvan, die deze waterstofatomen hebben, gebonden aan de bruggehoofdkoolstofatomen op de plaatsen 8 en 9 in de cis-configuratie binnen de omvang van de onderhavige uitvinding. Bij voorkeur zijn de waterstofatomen, gebonden op de plaatsen 8 en 9, in dezelfde configuraties als die in  $PGI_2$ , te weten respectievelijk beta en beta. Verbindingen, die bijzonder de voorkeur verdienen, zijn die verbindingen, waarin de zijketen gebonden aan de plaats 12 cis is met betrekking tot deze waterstofatomen, gebonden aan de bruggehoofdkoolstofatomen op de plaatsen 8 en 9, en die verbindingen, waarin de hydroxylgroep, gebonden op de plaats 11, trans is met betrekking tot de aan de plaats 12 gebonden zijketen.

Verbindingen met formule 2, die van bijzonder belang zijn, zijn die met de algemene formule 3 (waarin  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$  en  $Z^1$  zoals hiervoor gedefinieerd zijn) en eveneens hun enantiomeren en niet-toxische zouten en cyclodextrineclatraten ervan.

Klassen verbindingen met formule 2, die bijzonder de voorkeur ver-

dienen, zijn die, die een of meer van de volgende kenmerken vertonen:

- (i)  $A^1$  stelt een methyleengroep voor;
- (ii)  $A^2$  stelt een directe binding voor;
- (iii)  $A^3$  stelt een directe binding voor;
- 5 (iv)  $R^1$  stelt een alkylgroep, die 1 tot 6 koolstofatomen bevat, of een cyclohexylgroep voor;
- (v)  $R^2$  stelt een waterstofatoom voor;
- (vi)  $R^3$  stelt een waterstofatoom voor;
- (vii)  $R^4$  stelt een alkylgroep, die 1 tot 5 koolstofatomen be-
- 10 vat, of een cyclohexylgroep voor;
- (viii)  $X^1$  stelt een ethynyleengroep voor;
- (ix)  $Y^2$  stelt een hydroxymethyleengroep voor; en/of
- (x)  $Z^1$  stelt een directe binding voor;

waarbij de overige symbolen zoals hiervoor gedefinieerd zijn.

- 15 Tot afzonderlijke verbindingen van bijzonder belang behoren de volgende:

- methyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer; A
- 20 ( $\pm$ )-methyl (9S,11R), [mengsel van 15R en 15S]-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxoprost-6,6a-een-13-ynoaat; B
- ( $\pm$ )-methyl (9S,11R), [mengsel van 5R en 5S], [mengsel van 15R en 15S]-5,11,15-trihydroxy-6,9-methanoprost-6,6a-een-13-ynoaat; C
- 25 hexyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer; D
- isopropyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer en E
- 30 cyclohexyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer. F

- De letters A tot F worden aan de verbindingen toegekend voor ge-  
35 makkelijke referentie later in de beschrijving.

De verbindingen met formule 2 en cyclodextrineclatraten en niet-toxische zouten ervan bezitten waardevolle farmacologische eigenschappen, bijvoorbeeld eigenschappen, die typerend zijn voor de verwante series van natuurlijke produkten bekend als prostaglandinen.

- 40 In laboratoriumproeven verminderden de verbindingen de diastoli-

sche bloeddruk in ratten (geanesthetiseerd met pentobarbiton), indien intraveneus toegediend bij doses zoals vermeld in tabel A hierna, die de dosis aangeeft, die vereist is in mg/kg dierlijk lichaamsgewicht om een daling van 25% in de diastolische bloeddruk te geven (ED<sub>25</sub>).

5

Tabel A

	Proefverbinding	ED <sub>25</sub> mg/kg
	A	0,0036
10		0,0052
	B	0,0384
	C	> 0,5
15	D	0,0217
	E	0,0172
20	F	0,0046

Deze resultaten zijn indicatief voor de bruikbaarheid bij het voorkomen of behandelen van aandoeningen, zoals hypertensie en hartaan-  
25 doeningen zoals angina en myocardisch infarct.

Voorts hebben de verbindingen met formule 2 bruikbaarheid bij het voorkomen of behandelen van hersenaandoeningen, zoals hersenanoxie.

In proeven werden muizen subcutaan met de proefverbinding behandeld en 30 minuten later werden zij onderworpen aan een hypoxisch gas-  
30 mengsel (4% O<sub>2</sub>; 96% N<sub>2</sub>). Het overlevingspercentage, hierna gegeven in tabel B, is een maat voor het aantal muizen, dat gedurende een statistisch wezenlijke periode bleek te overleven na muizen in een controlegroep.

Tabel B

	Proefverbinding	Dosis mg/kg dierlijk lichaamsgewicht	Overlevings- percentage
5	A	1,0	90
	B	1,0	70
	D	1,0	80
10	E	1,0	80
	F	1,0	90
15	PGI <sub>2</sub> methylester	0,3	45

In verdere proeven gaven verbindingen met formule 2, bijvoorbeeld verbinding A bij orale doses van 0,1 en 0,3 mg/kg dierlijk lichaamsge-  
20 wicht, een aanzienlijke remming van met indomethacine geïnduceerde maagzweervorming bij de rat.

Deze resultaten zijn indicatief voor de bruikbaarheid bij het voorkómen of behandelen van aandoeningen, zoals maagdarmbloeding ge-  
induceerd door non-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen en maag-  
25 zweren.

Verdere proeven geven aan, dat verbindingen met formule 2 de bloedplaatjesaggregatie remmen. Bijvoorbeeld gaf verbinding A een rem-  
ming van 50% van konijnenbloedplaatjes in vitro bij concentraties van  
0,14, 0,09, 0,08, 0,06 en 0,08 mg/l.

30 Deze resultaten zijn indicatief voor de bruikbaarheid bij de behandeling of het voorkómen van trombosen.

Deze bruikbaarheden worden vergroot door het feit, dat de verbindingen met formule 2 veel stabielere zijn dan natuurlijke PGI<sub>2</sub> en zo kunnen zij en hun farmaceutische preparaten gehanteerd, bewaard en re-  
35 latief gemakkelijk toegediend worden.

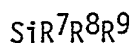
Volgens een kenmerk van de onderhavige uitvinding worden verbindingen met formule 2, waarin Y<sup>2</sup> een hydroxymethyleengroep voorstelt, bereid door de zure hydrolyse van verbindingen met de algemene formule 4, waarin A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup> en Z<sup>1</sup> zoals  
40 hiervoor gedefinieerd zijn en R<sup>5</sup> een geschikte zuur-labiele bescher-

mingsgroep voorstelt.

Deze werkwijze is in het bijzonder toepasbaar bij de bereiding van verbindingen met formule 2, waarin  $R^1$  een alifatische of alicyclische koolwaterstofgroep voorstelt,  $X^1$  een trans-vinyleen- of ethynyleen-  
 5 groep voorstelt,  $Y^1$  een carbonylgroep voorstelt en  $Y^2$  een hydroxymethylengroep voorstelt, dat wil zeggen, de bereiding van verbindingen met de algemene formule 5, waarin  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  en  $Z^1$  zoals hiervoor gedefinieerd zijn,  $X^2$  een trans-vinyleen- of ethynyleen-  
 10 dan een waterstofatoom voorstelt, door de zure hydrolyse van verbindingen met de algemene formule 6 (waarin  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $X^2$  en  $Z^1$  zoals hiervoor gedefinieerd zijn), binnen de formule 4.

Hydrolyse van verbindingen met formule 4 wordt in het algemeen  
 15 uitgevoerd onder zwakzure omstandigheden, bijvoorbeeld door behandeling met een waterig anorganisch zuur, bijvoorbeeld verdund zoutzuur of een katalytische hoeveelheid perchloorzuur, of een waterig organisch zuur, bijvoorbeeld waterig azijnzuur, bijv. 50-80 vol.% waterig azijnzuur, bij voorkeur bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bij-  
 20 voorbeeld een kleine alkanol, bijv. ethanol, of een ether, bijv. diethylether of tetrahydrofuran, en eventueel bij aanwezigheid van een kationenuitwisselingshars, bijv. Dowex AG50W-X8  $H^+$  hars. De hydrolyse wordt in het algemeen uitgevoerd bij temperaturen van  $0^\circ C$  tot  $100^\circ C$ ; wanneer verdund zoutzuur wordt gebruikt bij  $40^\circ$  tot  $80^\circ C$ , bij  
 25 voorkeur  $50^\circ C$  tot  $60^\circ C$ ; wanneer een katalytische hoeveelheid perchloorzuur wordt gebruikt bij  $0^\circ$  tot  $40^\circ C$ , bij voorkeur bij  $15^\circ$  tot  $25^\circ C$  en wanneer waterig azijnzuur wordt gebruikt bij  $0^\circ$  tot  $80^\circ C$ , bij voorkeur bij  $35^\circ$  tot  $50^\circ C$ .

Geschikte zuurlabiele beschermingsgroepen voorgesteld door  $R^5$   
 30 zijn die groepen, die gemakkelijk verwijderd worden door zure hydrolyse en die geen nevenreacties veroorzaken, bijv. een 2-tetrahydropyranylgroep, niet-gesubstitueerd of gesubstitueerd door tenminste een rechte of vertakte alkylgroep, die 1 tot 4 koolstofatomen bevat, of een 2-tetrahydrofuranylgroep, of een tert.butyl-difenylsilylgroep, of een trialkylsilylgroep met de algemene formule  
 35

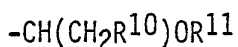


7

(waarin  $R^8$  en  $R^9$ , die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk een  
 40 methyl- of ethylgroep voorstellen en  $R^7$  een rechte of vertakte alkyl-

groep, die 1 tot 4 koolstofatomen bevat, voorstelt), bijv. een trimethylsilyl-, triëthylsilyl-, dimethylisopropylsilyl- of tert.butyl-dimethylsilylgroep, of een 1-alkoxyalkylgroep met de algemene formule:

5



8

(waarin  $\text{R}^{10}$  een waterstofatoom of een rechte of vertakte alkylgroep, die 1 tot 4 koolstofatomen bevat, voorstelt en  $\text{R}^{11}$  een rechte of vertakte alkylgroep, die 1 tot 4 koolstofatomen bevat, voor-  
10 stelt), bijv. een 1-ethoxyethylgroep.

Bij voorkeur stelt  $\text{R}^5$  een tert.butyl-dimethylsilyl- of tri-ethylsilylgroep voor.

Als een alternatief kenmerk van de onderhavige uitvinding worden verbindingen met formule 4, waarin  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  
15  $\text{X}^1$ ,  $\text{Y}^1$  en  $\text{Z}^1$  zoals hiervoor gedefinieerd zijn en  $\text{R}^5$  een groep met formule 7 voorstelt, waarin  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  en  $\text{R}^9$  zoals hiervoor gedefinieerd zijn, omgezet tot overeenkomstige verbindingen met formule 2 door behandeling met een kwaternair ammoniumfluoride, bij voorkeur tetrabutylammoniumfluoride, bij voorkeur in tetrahydrofuran en bij voor-  
20 keur bij of nabij omgevingstemperatuur, gevolgd door behandeling met water. Deze werkwijze is bijzonder toepasbaar op de bereiding van verbindingen met formule 2, waarin  $\text{X}^1$  een ethynyleengroep voorstelt, waarbij de andere symbolen zoals hiervoor gedefinieerd zijn. Het water bij deze werkwijze wordt soms geschikt verschaft door het silicagel-  
25 absorptiemiddel, dat in een chromatografiemethode gebruikt wordt, wanneer het reactiemengsel (eventueel na concentratie onder verminderde druk) aan chromatografie wordt onderworpen, waardoor hydrolyse en zuivering in één bewerking wordt teweeggebracht.

Verbindingen met formule 2 kunnen bereid worden uit andere verbindingen met formule 2. Dus worden volgens een verder kenmerk van de onderhavige uitvinding de verbindingen met formule 5 omgezet tot verbindingen met formule 2, waarin  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{X}^1$ ,  
30  $\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^2$  en  $\text{Z}^1$  zoals hiervoor gedefinieerd zijn, maar waarin een of meer van de symbolen  $\text{R}^1$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{Y}^1$  en  $\text{Y}^2$  de volgende betekenissen hebben:

- (a)  $\text{R}^1$  stelt een waterstofatoom voor;
- (b)  $\text{X}^1$  stelt een trans-vinyleen- of ethyleengroep voor;
- (c)  $\text{Y}^1$  stelt een hydroxymethyleengroep voor;
- (d)  $\text{Y}^2$  stelt een carbonylgroep voor;

40 of tot zouten van verbindingen met formule 2, waarin  $\text{R}^1$  een water-

stofatoom voorstelt, of tot cyclodextrineclatraten van de verbindingen met formule 2, door de toepassing of de aanpassing van een of meer bekende werkwijzen voor de bereiding van zuren uit esters, voor de bereiding van alcoholen uit ketonen, voor de bereiding van ketonen uit alcoholen, voor het reduceren van drievoudige of dubbele koolstof-koolstofbindingen, voor de bereiding van zouten uit zuren of voor de bereiding van cyclodextrineclatraten. Voorts kunnen esters met formule 2, waarin  $R^1$  een alifatische of alicyclische koolwaterstofgroep voorstelt, bereid worden door de verestering van overeenkomstige carbonzuren met formule 2, waarin  $R^1$  een waterstofatoom voorstelt.

Dus, (1) verbindingen met formule 2, waarin  $R^1$  een waterstofatoom voorstelt, kunnen bereid worden door de hydrolyse van de overeenkomstige verbindingen met formule 2, waarin  $R^1$  een alifatische of alicyclische koolwaterstofgroep voorstelt door hydrolyse, bijvoorbeeld met een waterig alkali (bijv. lithiumhydroxide, natriumhydroxide of kaliumhydroxide), gevolgd door behandeling met verdund zuur, bijv. zoutzuur, voor het ontwikkelen van het gewenste carbonzuurproduct uit de oplossing van het daarbij voortgebrachte alkalimetaalzout.

(2) Verbindingen met formule 2, waarin  $X^1$  een ethyleengroep voorstelt en/of een of beide  $Y^1$  en  $Y^2$  een hydroxymethyleengroep voorstellen (hierna vermeld als verbindingen met formule 2a) worden bereid door de reductie van verbindingen met formule 2, waarin  $X^1$  een vinylengroep voorstelt en/of een of beide van  $Y^1$  en  $Y^2$  een carbonylgroep voorstellen (hierna vermeld als verbindingen met formule 2b). Dus

(2) (a) Verbindingen met formule 2a, waarin een of beide  $Y^1$  en  $Y^2$  een hydroxymethyleengroep voorstellen, worden bereid door reductie van de overeenkomstige verbindingen met formule 2b, waarin een of beide  $Y^1$  en  $Y^2$  een carbonylgroep voorstellen, onder toepassing van middelen en omstandigheden, die carbonylgroepen kunnen reduceren tot hydroxymethyleengroepen zonder veelvoudige koolstof-koolstofbindingen te beïnvloeden. De reductie wordt bij voorkeur uitgevoerd met een metaalboorhydride of een metaalalkylboorhydride (bijv. natriumboorhydride of kaliumboorhydride lithiumtri-sec.butylboorhydride), gewoonlijk in een waterig, alcoholisch of waterig-alcoholisch milieu en tussen  $-40^\circ$  en  $+30^\circ\text{C}$ , bij voorkeur tussen  $-5^\circ$  en  $+15^\circ\text{C}$ , eventueel bij aanwezigheid van een base, bijvoorbeeld een alkalimetaalhydroxide (bijv. waterig natriumhydroxide of waterig kaliumhydroxide), wanneer een metaalboorhydride wordt toegepast of, in het bijzonder wanneer kaliumboorhydride wordt toegepast, in waterige of waterig-alcoholische omstandigheden, gebufferd bij een pH van 7 tot 9, bijvoorbeeld bij pH 8 (bijvoorbeeld

door toevoeging van een waterige citroenzuuroplossing), of, wanneer een metaalalkylboorhydride wordt toegepast, in een etherisch milieu (bijvoorbeeld tetrahydrofuran) tussen  $-78^{\circ}$  en  $0^{\circ}\text{C}$ .

Ook kan de reductie worden uitgevoerd door reactie met aluminium-  
5 isopropanolaat bij aanwezigheid van isopropanol, bij voorkeur als het oplosmiddelmilieu, bij een verhoogde temperatuur, doelmatig bij de terugvloei-koelingstemperatuur van het reactiemengsel.

(2) (b) Verbindingen met formule 2a, waarin  $X^1$  een ethyleengroep voorstelt en  $Y^1$  en  $Y^2$  elk een carbonyl- of hydroxymethyleengroep  
10 voorstellen, worden bereid door reductie van de overeenkomstige verbindingen met formule 2b, waarin  $X^1$  een vinyleengroep voorstelt en  $Y^1$  en  $Y^2$  elk een carbonyl- of hydroxymethyleengroep voorstellen, met middelen en onder omstandigheden, die dubbele koolstof-koolstofbindingen kunnen reduceren zonder beïnvloeding van carbonylgroepen. De reductie  
15 wordt bij voorkeur uitgevoerd door hydrogenering bij aanwezigheid van een hydrogeneringskatalysator, bijvoorbeeld rhodium op houtskool, bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld een kleine alkanol, bijvoorbeeld ethanol, in het algemeen bij omgevingstemperatuur en verhoogde druk, bijvoorbeeld bij een waterstofdruk van 1500  
20 kPa.

(2) (c) Verbindingen met formule 2a, waarin  $X^1$  een ethyleengroep voorstelt en  $Y^1$  en  $Y^2$  beide hydroxymethyleengroepen voorstellen, worden bereid door reductie van overeenkomstige verbindingen met formule 2b met middelen en onder omstandigheden, die alle aanwezige carbonyl-  
25 groepen tot hydroxymethyleengroepen en alle aanwezige vinyleengroepen tot ethyleengroepen kunnen reduceren. De reductie wordt bij voorkeur uitgevoerd door hydrogenering bij aanwezigheid van een hydrogeneringskatalysator, bijvoorbeeld palladium op houtskool, bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld een kleine alkanol, bijvoorbeeld ethanol, bij voorkeur bij een verhoogde druk, bijvoorbeeld  
30 bij een waterstofdruk van 1500 kPa.

(3) Verbindingen met formule 2, waarin een van of beide  $Y^1$  en  $Y^2$  een carbonylgroep voorstellen, kunnen bereid worden door oxydatie van de overeenkomstige verbindingen met formule 2, waarin een of beide  $Y^1$   
35 en  $Y^2$  een hydroxymethyleengroep voorstellen, met middelen en onder omstandigheden, die hydroxymethyleengroepen kunnen oxyderen onder vorming van carbonylgroepen zonder de rest van het molecuul te beïnvloeden. De oxydatie wordt bij voorkeur uitgevoerd door middel van pyridinium-chloorchromaat, bij voorkeur in dichloormethaan, of door middel van pyridiniumdichromaat, bij voorkeur in dimethylformamide of dichloorme-  
40 ridiniumdichromaat, bij voorkeur in dimethylformamide of dichloorme-

thaan, bij of nabij kamertemperatuur, of door middel van een oplossing bereid uit chroomtrioxide, zwavelzuur en water, bij voorkeur bij aanwezigheid van aceton en bij of beneden kamertemperatuur.

(4) Onder de uitdrukking "niet-toxische zouten" worden zouten verstaan, waarvan de kationen relatief onschadelijk zijn voor het dierlijke organisme indien gebruikt in therapeutische doses, zodat de gunstige eigenschappen van de moederverbinding met formule 2 niet door aan deze kationen toe te schrijven bijwerkingen verzwakt worden. Bij voorkeur zijn de zouten in water oplosbaar. Tot geschikte zouten behoren de alkalimetaal-, bijv. natrium- of kalium- en ammoniumzouten en farmaceutisch aanvaardbare (d.w.z. niet-toxische) aminezouten.

Aminen, die voor de vorming van dergelijke zouten met carbonzuren geschikt zijn, zijn welbekend en hiertoe behoren bijvoorbeeld aminen in theorie afgeleid door de vervanging van een of meer van de waterstofatomen van ammoniak door groepen, die gelijk of verschillend kunnen zijn, wanneer meer dan een waterstofatoom vervangen wordt, gekozen uit alkylgroepen, die 1 tot 6 koolstofatomen bevatten, hydroxyalkylgroepen, die 2 of 3 koolstofatomen bevatten, cycloalkylgroepen, die 3 tot 6 koolstofatomen bevatten, fenylgroepen, fenylalkylgroepen, die 7 tot 11 koolstofatomen bevatten en fenylalkylgroepen, die 7 tot 15 koolstofatomen bevatten, waarin de alkyl delen door hydroxylgroepen gesubstitueerd zijn. De fenylgroepen en fenyl delen van dergelijke fenylalkylgroepen kunnen niet-gesubstitueerd zijn of gesubstitueerd zijn door 1 of 2 alkylgroepen, die 1 tot 6 koolstofatomen bevatten. Tot geschikte aminen behoren ook die, die in theorie zijn afgeleid door de vervanging van twee van de waterstofatomen van ammoniak door een koolwaterstofketen, die onderbroken kan zijn door stikstof-, zuurstof- of zwavelatomen, onder vorming, tezamen met het stikstofatoom van ammoniak, waaraan de eindstandige groepen zijn gebonden, van een stikstof bevattende heterocyclische vijf- of zes-ring, welke heterocyclische ring niet-gesubstitueerd kan zijn of gesubstitueerd kan zijn door 1 of 2 alkylgroepen, die 1 tot 6 koolstofatomen bevatten. Tot voorbeelden van geschikte aminokationen behoren mono-, di- en tri-methylammonium, mono-, di- en triethylammonium, mono-, di- en tri-propylammonium, mono-, di- en tri-isopropylammonium, ethyldimethylammonium, mono-, bis- en tris-(2-hydroxyethyl)ammonium, ethylbis(2-hydroxyethyl)ammonium, butylmono-(2-hydroxyethyl)ammonium, tris(hydroxymethyl)methylammonium, cyclohexylammonium, benzylammonium, benzyldimethylammonium, dibenzylammonium, fenyl-2-hydroxyethylammonium, piperidinium, morfolinium, pyrrolidinium, piperazinium, 1-methylpiperidinium, 4-ethylmorfolinium, 1-isopropylpyrrolidi-

nium, 1,4-dimethylpiperazinium, 1-butylpiperidinium, 2-methylpiperidinium en 1-ethyl-2-methylpiperidinium.

De niet-toxische zouten kunnen uit de moederverbindingen met formule 2 volgens bekende werkwijzen bereid worden, bijvoorbeeld door  
5 reactie van verbindingen met formule 2 (waarin  $R^1$  een waterstofatoom voorstelt) en de geschikte base, bijvoorbeeld een alkalimetaalhydroxide of -carbonaat, ammoniak of een amine, in een geschikt oplosmiddel, dat bij voorkeur water is in het geval van de bereiding van alkalimetaalzouten en water of isopropanol in het geval van aminezouten. De zouten  
10 kunnen door lyofilisering van de oplossing of, indien voldoende onoplosbaar in het reactiemilieu, door filtratie, indien noodzakelijk na verwijdering van een deel van het oplosmiddel, geïsoleerd worden.

Evengoed bruikbaar van zichzelf als farmaceutisch bruikbare verbindingen, zijn zouten van de verbindingen met formule 2, waarin  $R^1$   
15 een waterstofatoom voorstelt, bruikbaar voor het doel van zuivering van de moederzuren met formule 2, bijvoorbeeld door uitbuiting van de oplosbaarheidsverschillen tussen de zouten en de moederzuren in water en in organische oplosmiddelen, volgens aan de deskundigen bekende technieken. De moederzuren met formule 2 kunnen uit hun zouten volgens bekende methoden teruggewonnen worden, bijvoorbeeld door behandeling met  
20 een anorganisch zuur, bijvoorbeeld verdund zoutzuur.

(5) Cyclodextrineclatraten van de prostaglandine-analogen met formule 2 kunnen bereid worden door het cyclodextrine in water of een organisch oplosmiddel, dat met water mengbaar is, bij aanwezigheid van  
25 triëthylamine op te lossen en aan de oplossing het prostaglandine-analoog in een met water mengbaar organisch oplosmiddel toe te voegen. Het mengsel wordt vervolgens verwarmd en het gewenste cyclodextrineclaatproduct wordt geïsoleerd door het mengsel onder verminderde druk te concentreren of door koeling en scheiding van het produkt door filtratie of decanteren. De verhouding organisch oplosmiddel tot water kan  
30 gevarieerd worden volgens de oplosbaarheden van de uitgangsmaterialen en produkten. Bij voorkeur laat men de temperatuur niet  $70^{\circ}\text{C}$  tijdens de bereiding van de cyclodextrineclatraten overschrijden.  $\alpha$ -,  $\beta$ - of  $\gamma$ -cyclodextrinen of mengsels daarvan kunnen bij de bereiding van de cyclodextrineclatraten gebruikt worden. Omzetting tot hun cyclodextrineclatraten dient om de stabiliteit van de prostaglandine-analogen te  
35 vergroten.

(6) Verbindingen met formule 2, waarin  $R^1$  een alifatische of alicyclische koolwaterstofgroep voorstelt, kunnen bereid worden door de  
40 reactie van een overeenkomstig carbonzuur met formule 2, waarin  $R^1$

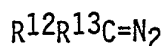
een waterstofatoom voorstelt, met een alcohol met de algemene formule:



9

5 (waarin  $R^6$  zoals hiervoor gedefinieerd is), waarvan een overmaat als oplosmiddelmilieu kan worden toegepast, bij aanwezigheid van een anorganisch zuur, bijvoorbeeld waterstofchloride of zwavelzuur, bij voorkeur bij een temperatuur tussen  $50^\circ$  en  $160^\circ C$ , en doelmatig bij de terugvloei-koelingstemperatuur van het reactiemengsel, of, wanneer  $R^6$   
 10 kan worden voorgesteld door de formule  $-CHR^{12}R^{13}$  [waarin de symbolen  $R^{12}$  en  $R^{13}$  identiek of verschillend zijn en elk een alkylgroep voorstellen (waarbij het totale aantal koolstofatomen in de groepen  $R^{12}$  en  $R^{13}$  bij voorkeur ten hoogste 11 is) of, bij voorkeur een waterstofatoom], met een diazoalkaan met de algemene formule:

15



10

(waarin  $R^{12}$  en  $R^{13}$  zoals hiervoor gedefinieerd zijn) in een inert organisch oplosmiddelmilieu, bij voorkeur een dialkylether (bijv. diethylether), bij voorkeur bij omgevingstemperatuur. Ook kan een zilverzout van een dergelijk carbonzuur met formule 2 worden omgezet met een alkylhalogenide met de algemene formule:

25



11

waarin  $Z^2$  een halogeenaatoom voorstelt en  $R^6$  zoals hiervoor gedefinieerd is, eventueel bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, zoals een aromatische koolwaterstof (bijv. benzeen) bij een verhoogde temperatuur en doelmatig bij de terugvloei-koelingstemperatuur  
 30 van het reactiemengsel, of een natriumzout van een dergelijk carbonzuur met formule 2 kan worden omgezet met het alkylhalogenide in een polair oplosmiddel, zoals hexamethylfosfotriamide, bij voorkeur bij kamertemperatuur.

Onder de uitdrukking "bekende werkwijzen", zoals in de onderhavige  
 35 uitvinding gebruikt, worden werkwijzen verstaan, die hiervoor zijn gebruikt of in de literatuur zijn beschreven.

Zoals voor de deskundigen gemakkelijk duidelijk zal zijn, kunnen de verbindingen met formule 2, met inbegrip van hun isomeren ontstaan uit de hiervoor vermelde centra van chiraliteit, gescheiden worden door  
 40 de toepassing of aanpassing van bekende werkwijzen. Bijvoorbeeld kunnen

diastereo-isomere vormen gescheiden worden door chromatografie onder toepassing van selectieve adsorptie uit oplossing of uit de dampfase op geschikte adsorptiemiddelen, en enantiomere vormen van verbindingen met formule 2, waarin R<sup>1</sup> een waterstofatoom voorstelt, kunnen gescheiden  
 5 worden door vorming van zouten met een optisch actieve base, gevolgd door scheiding van het verkregen paar diastereo-isomeren door bijvoorbeeld fractionele kristallisatie uit een geschikt oplosmiddelsysteem, gevolgd door gescheiden terugwinning van de enantiomere zuren.

Verbindingen met formule 4 kunnen bereid worden door toepassing of  
 10 aanpassing van bekende werkwijzen, bijvoorbeeld werkwijzen toegelicht in de beschrijving in de volgende referentievoorbeelden voor de bereiding van verbindingen met formule 6.

De volgende voorbeelden lichten de bereiding van verbindingen van de onderhavige uitvinding toe en de referentievoorbeelden lichten de  
 15 bereiden van tussenproductverbindingen met formule 6 toe.

De verbindingen bereid in de voorbeelden en referentievoorbeelden bevatten verscheidene centra van chiraliteit en de produkten zijn mengsels van alle mogelijke diastereo-isomeren tenzij anders gespecificeerd en elk ervan gaat vergezeld van een gelijke hoeveelheid van zijn enantiomeer.  
 20 Echter zijn de twee waterstofatomen, gebonden aan de bruggehoofdkoolstofatomen in de bicyclo-octaanringen, altijd cis met betrekking tot elkaar. Volgens de gewoonlijk toegepaste conventie en met de in de formules uiteengezette structuren, zijn de waterstofatomen, gebonden aan de bruggehoofdkoolstofatomen in de  $\beta$ -configuratie en is de  
 25 zijketen, gebonden op de plaats 12, cis met betrekking tot de waterstofatomen, wanneer de zijketen in de  $\beta$ -configuratie is. De aanduiding ( $\pm$ ) geeft aan, dat dergelijke verbindingen vergezeld gaan van gelijke hoeveelheden van hun enantiomeren.

#### Voorbeeld I

##### 30 Verbinding A

Een mengsel (1:1 gew./gew.) van 2 $\beta$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxybutyl)-bicyclo[3,3,0]oct-6-een en 2 $\alpha$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\beta$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-  
 35 7-(4-methoxycarbonyl-1-oxobutyl)-bicyclo[3,3,0]oct-6-een, dat wil zeggen methyl (9 $\underline{S}$ ,11 $\underline{R}$ ,15 $\underline{S}$ )-11,15-bis(tert.butyl-dimethylsilyloxy)-15-cyclohexyl-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9 $\underline{R}$ ,11 $\underline{S}$ ,15 $\underline{S}$ )-diastereo-isomeer, (6,0 mg; bereid zoals beschreven in referentievoorbeeld 1) werd opgelost in tetrahydrofuran (0,1 ml)  
 40 en bij 20°C onder een argonatmosfeer behandeld met een oplossing van

tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran (1,0 molair; 0,05 ml). De oplossing werd gedurende 4 uren geroerd en werd vervolgens behandeld met een verzadigde waterige ammoniumchloride-oplossing (5 ml) gevolgd door ethylacetaat (5 ml). De organische laag werd verwijderd en de waterige laag werd met ethylacetaat (2x5 ml) geëxtraheerd. De organische lagen werden verenigd, met een verzadigde waterige natriumchloride-oplossing (5 ml) gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd onder vorming van een olie (4,2 mg), die vervolgens aan middendrukchromatografie op een korte kolom van silicagel werd onderworpen onder elutie met ethylacetaat onder vorming van een mengsel (1:1 gew./gew.) van 2 $\beta$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -hydroxyprop-1-ynyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-  
 5 een en 2 $\alpha$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -hydroxyprop-1-ynyl)-3 $\beta$ -hydroxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-  
 10 een, dat wil zeggen methyl  
 15 (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-  
 een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, (4,0 mg) [N.M.R. (in deuteriochloroform): singlet bij 3,66 dpm, multiplets bij 0,8-2,1, 2,2-2,5, 2,5-2,8, 3,2-3,4, 3,95-4,2, 6,45-6,62 dpm].

20 Voorbeeld II  
Verbinding B

( $\pm$ )-2 $\beta$ -[(mengsel van 3 $\alpha$  en 3 $\beta$ )-tert.butyl dimethylsilyloxyoct-1-ynyl]-3 $\alpha$ -tert.butyl dimethylsilyloxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxobutyl)-bicyclo[3,3,0]oct-6-  
 25 een, dat wil zeggen ( $\pm$ )-methyl (9S,11R), [mengsel van 15R en 15S]-11,15-bis(tert.butyl dimethylsilyloxy)-6,9-methano-5-oxoprost-6,6a-  
 een-13-ynoaat (27 mg, bereid zoals beschreven in referentievoorbeeld 2) werd met een oplossing van ijsazijn, water en tetrahydrofuran (2 ml; 13:7:2 vol./vol.) behandeld en het mengsel werd gedurende 16 uren bij 20°C en vervolgens gedurende 2 uren bij 45°C geroerd.  
 30 Het mengsel werd vervolgens onder verminderde druk geconcentreerd onder vorming van een onzuivere olie (19 mg), die aan middendrukchromatografie op een korte kolom van silicagel werd onderworpen onder elueren met een mengsel van ethylacetaat en hexaan (1:1 vol./vol.) onder vorming van ( $\pm$ )-2 $\beta$ -[(mengsel van 3 $\alpha$  en 3 $\beta$ )-hydroxyoct-1-ynyl]-3 $\alpha$ -hydroxy-7-(4-  
 35 methoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-  
 een, dat wil zeggen ( $\pm$ )-methyl (9S,11R), [mengsel van 15R en 15S]-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-prost-6,6a-  
 een-13-ynoaat, (7,1 mg) [N.M.R. (in deuteriochloroform): singlet bij 3,7 dpm, multiplets bij 0,8-1,0, 1,1-1,6, 1,6-1,8, 1,8-2,1, 2,1-2,9, 3,2-3,4, 3,95-4,15, 4,3-4,45, 6,55-6,65 dpm].

Voorbeeld IIIVerbinding C

Een geroerde oplossing van ( $\pm$ )-2 $\beta$ -[(mengsel van 3 $\alpha$  en 3 $\beta$ )-hydroxyoct-1-ynyl]-3 $\alpha$ -hydroxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxybutyl)bicyclo-  
 5 [3,3,0]oct-6-een, dat wil zeggen ( $\pm$ )-methyl (9S,11R), [mengsel van 15R en 15S]-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-prost-6,6a-een-13-ynoaat, (4,3 mg, bereid zoals beschreven in voorbeeld II) in tetrahydrofuran (0,3 ml) bij -78°C onder argon werd behandeld met een oplossing van lithiumtri-sec.butylboorhydride in tetrahydrofuran (1,0 molair; 0,034  
 10 ml). Na 90 minuten bij -78°C werd het reactiemengsel met methanol (0,03 ml) gevolgd door waterstofperoxide (30%, 0,03 ml) behandeld. Vervolgens werd het mengsel behandeld met ethylacetaat (5 ml) en verzadigde waterige ammoniumchloride-oplossing (5 ml). De organische laag werd verwijderd en de waterige laag werd met ethylacetaat (2x5 ml) geëxtraheerd.  
 15 De organische lagen werden verenigd, met water (5 ml) en vervolgens met verzadigde waterige natriumchloride-oplossing (5 ml) gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd onder vorming van een onzuivere olie (4 mg), die vervolgens werd onderworpen aan middendrukchromatografie op een korte kolom van silicagel, onder  
 20 elueren met ethylacetaat, onder vorming van ( $\pm$ )-2 $\beta$ -[(mengsel van 3 $\alpha$  en 3 $\beta$ )-hydroxyoct-1-ynyl]-3 $\alpha$ -hydroxy-7-[(mengsel van 1 $\alpha$  en 1 $\beta$ )-hydroxy-4-methoxycarbonylbutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een, dat wil zeggen ( $\pm$ )-methyl (9S,11R), [mengsel van 5R en 5S], [mengsel van 15R en 15S]-5,11,15-trihydroxy-6,9-methanoprost-6,6a-een-13-ynoaat, (2,6 mg) [N.M.R. (in deuteriochloroform): singlet bij 3,68 dpm, multiplets bij 0,8-1,0, 1,0-2,7, 2,4-2,55, 3,0-3,2, 3,8-4,1, 4,1-4,3, 4,3-4,5, 5,5-5,55 dpm].  
 25

Voorbeeld IVVerbinding D

Een mengsel (1:1 gew./gew.) van 2 $\beta$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl-  
 30 dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\alpha$ -tert.butyl dimethylsilyloxy-7-(4-hexyloxycarbonyl-1-oxobutyl)-bicyclo[3,3,0]oct-6-een en 2 $\alpha$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\beta$ -tert.butyl dimethylsilyloxy-7-(4-hexyloxycarbonyl-1-oxobutyl)-bicyclo[3,3,0]oct-6-een, dat wil  
 zeggen hexyl (9S,11R,15S)-11,15-bis(tert.butyl dimethylsilyloxy)-15-  
 35 cyclohexyl-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, (8,3 mg, bereid zoals beschreven in referentievoorbeeld 3) werd in tetrahydrofuran (0,3 ml) opgelost en met een oplossing van tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran (1,0 molair; 0,06 ml) behandeld en gedurende 1,4 uren bij  
 40 20°C onder een argonatmosfeer geroerd. Het reactiemengsel werd onder

verminderde druk geconcentreerd en het residu werd vervolgens aan middendrukchromatografie onderworpen op een korte kolom van silicagel, onder elueren met een mengsel van ethylacetaat en hexaan (1:1 vol./vol.) en vervolgens met ethylacetaat onder vorming van een mengsel (1:1 gew./gew.) van 2 $\beta$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -hydroxyprop-1-ynyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-7-(4-hexyloxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een en 2 $\alpha$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -hydroxyprop-1-ynyl)-3 $\beta$ -hydroxy-7-(4-hexyloxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een, dat wil zeggen hexyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, (2,4 mg).

#### Voorbeeld V

##### Verbinding E

Een mengsel (1:1 gew./gew.) van 2 $\beta$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-7-(4-isopropoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een en 2 $\alpha$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\beta$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-7-(4-isopropoxycarbonyl-1-oxobutyl)-bicyclo[3,3,0]oct-6-een, dat wil zeggen isopropyl (9S,11R,15S)-11,15-bis(tert.butyl-dimethylsilyloxy)-15-cyclohexyl-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, (10,5 mg, bereid zoals beschreven in referentievoorbeeld 3) werd in tetrahydrofuran (0,35 ml) opgelost en met een oplossing van tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran (1,0 molair; 0,13 ml) behandeld en gedurende 4 uren bij 20°C onder een argonatmosfeer geroerd. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk geconcentreerd en het residu werd vervolgens aan middendrukchromatografie onderworpen op een korte kolom van silicagel onder elueren met een mengsel van ethylacetaat en hexaan (1:1 vol./vol.) en vervolgens met ethylacetaat onder vorming van een mengsel (1:1 gew./gew.) van 2 $\beta$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -hydroxyprop-1-ynyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-7-(4-isopropoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een en 2 $\alpha$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -hydroxyprop-1-ynyl)-3 $\beta$ -hydroxy-7-(4-isopropoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een, dat wil zeggen isopropyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, (3,5 mg).

#### Voorbeeld VI

##### Verbinding F

Een mengsel (1:1 gew./gew.) van 2 $\beta$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-7-(4-cyclo-

hexyloxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een en 2 $\alpha$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\beta$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-7-(4-cyclohexyloxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een, dat wil zeggen cyclohexyl (9S,11R,15S)-11,15-bis(tert.butyl-dimethylsilyloxy)-15-cyclohexyl-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, (7,4 mg, bereid zoals beschreven in referentievoorbeeld 3) werd in tetrahydrofuran (0,3 ml) opgelost en de geroerde oplossing werd behandeld met een oplossing van tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran (1,0 molair; 0,086 ml) en gedurende 4 uren bij 20°C onder een argonatmosfeer geroerd. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk geconcentreerd en het residu werd vervolgens aan middendrukchromatografie onderworpen op een korte kolom van silicagel, onder elueren met een mengsel van ethylacetaat en hexaan (1:1 vol./vol.) en vervolgens met ethylacetaat onder vorming van een mengsel (1:1 gew./gew.) van 2 $\beta$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -hydroxyprop-1-ynyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-7-(4-cyclohexyloxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een en 2 $\alpha$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -hydroxyprop-1-ynyl)-3 $\beta$ -hydroxy-7-(4-cyclohexyloxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een, dat wil zeggen cyclohexyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, (1,2 mg).

#### Referentievoorbeeld 1

Een geroerde oplossing van een mengsel (1:1 gew./gew.) van 3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-2 $\beta$ -(3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-3-cyclohexylprop-1-ynyl)bicyclo[3,3,0]octaan-6-on en 3 $\beta$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-2 $\alpha$ -(3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-3-cyclohexylprop-1-ynyl)bicyclo[3,3,0]octaan-6-on (36 mg) in waterig tetrahydrofuran (1,0 ml) bij -78°C onder een argonatmosfeer werd druppelsgewijze gedurende 2 minuten behandeld met een oplossing van lithiumbis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (1,0 molair; 0,06 ml). De oplossing werd gedurende 20 minuten bij -78°C geroerd en vervolgens druppelsgewijze behandeld met een oplossing van 4-methoxycarbonylbutanal (28,5 mg) in tetrahydrofuran (0,3 ml). Het mengsel werd gedurende een verdere periode van 90 minuten bij -78°C geroerd en vervolgens behandeld met een oplossing van ijsazijn (0,01 ml) in diëthylether (0,5 ml) en vervolgens liet men het mengsel tot kamertemperatuur verwarmen. Het mengsel werd vervolgens behandeld met verzadigde waterige ammoniumchloride-oplossing (2 ml) en met ethylacetaat (2x10 ml) geëxtraheerd. De organische lagen werden verenigd, met een verzadigde waterige natriumchloride-oplossing gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk geconcent-

treerd onder vorming van een onzuivere olie (46,6 mg).

Deze olie werd vervolgens in dimethylformamide (0,2 ml) opgelost en met imidazool (18 mg) en vervolgens met chloortriethylsilaan (20 mg) behandeld. Men liet het mengsel gedurende 18 uren bij 20°C staan en  
5 vervolgens werd het behandeld met hexaan (10 ml) gevolgd door water (10 ml). De organische laag werd verwijderd en de waterige laag werd met hexaan (2x5 ml) geëxtraheerd. De organische lagen werden verenigd, met water (5 ml) en vervolgens met verzadigde waterige natriumchloride-oplossing gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde  
10 druk geconcentreerd onder vorming van een onzuivere olie (54,9 mg).

Deze olie werd onder argon opgelost in een mengsel van methanol (1,0 ml) en tetrahydrofuran (0,9 ml). De geroerde oplossing werd tot -30°C gekoeld en vervolgens in een keer met natriumboorhydride (8 mg) behandeld. Na 20 minuten liet men de oplossing gedurende 40 minuten tot  
15 -10°C verwarmen. Vervolgens werd de oplossing met verzadigde waterige ammoniumchloride-oplossing (10 ml) behandeld en met ethylacetaat (4x5 ml) geëxtraheerd. De organische lagen werden verenigd, met verzadigde waterige natriumchloride-oplossing gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd onder vorming van een  
20 viskeuze olie (53,1 mg).

Deze oplossing werd in benzeen (1,0 ml) opgelost en met triethylamine (9,3 mg) gevolgd door methaansulfonylchloride (10,5 mg) bij 20°C behandeld. De oplossing werd gedurende een verdere periode van 2 uren bij 20°C geroerd en vervolgens werd de oplossing behandeld met  
25 verzadigde waterige ammoniumchloride-oplossing en met ethylacetaat (3x4 ml) geëxtraheerd. De organische lagen werden verenigd, met verzadigde waterige natriumchloride-oplossing gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd onder vorming van een olie (61,8 mg).

30 Een gedeelte (53 mg) van deze olie werd in aceton (2 ml) opgelost en de geroerde oplossing werd bij -30°C behandeld met een oplossing van Jones' reagens (0,1 ml; "Reagents for Organic Synthesis", Fieser and Fieser, bladzijden 142-143). Na 30 minuten bij -30°C liet men de oplossing tot -10°C verwarmen. Na een verdere periode van 3 uren bij -10°C  
35 werd de oplossing behandeld met propanol-2 (0,5 ml) en vervolgens, na 5 minuten bij -10°C, met hexaan (10 ml), verzadigde waterige natriumchloride-oplossing (10 ml) en verzadigde waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing (1 ml). De organische laag werd verwijderd en de waterige laag werd met hexaan (2x5 ml) geëxtraheerd. De organische lagen werden  
40 verenigd, met verzadigde waterige natriumchloride-oplossing (5 ml)

gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd onder vorming van een onzuivere olie (40 mg), die vervolgens werd onderworpen aan middendrukchromatografie op een korte kolom van silicagel onder elueren met een mengsel van ethylacetaat en hexaan  
 5 (1:6 vol./vol.) onder vorming van een mengsel (1:1 gew./gew.) van 3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-2 $\beta$ -(3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-3-cyclohexylprop-1-ynyl)-6 $\alpha$ -methaansulfonyloxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]octaan en 3 $\beta$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-2 $\alpha$ -(3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-3-cyclohexylprop-1-ynyl)-6 $\beta$ -methaansulfonyloxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]octaan (7,5 mg)  
 10 [massaspectrum m/e 643 (M<sup>+</sup> - tert.butyl)].

Een geroerde oplossing van dit produkt in benzeen (0,8 ml) werd bij 20°C onder stikstof behandeld met 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-  
 een (10 mg). Na 20 uren roeren bij 20°C werd het mengsel behandeld met  
 15 water (10 ml) en ethylacetaat (10 ml). De organische laag werd verwijderd en de waterige laag werd met ethylacetaat (3x5 ml) geëxtraheerd. De organische lagen werden verenigd, met verzadigde waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing (10 ml) en vervolgens met verzadigde waterige natriumchloride-oplossing (10 ml) behandeld, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd onder vorming van een  
 20 mengsel (1:1 gew./gew.) van 2 $\beta$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-  
 een en 2 $\alpha$ -(3-cyclohexyl-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3 $\beta$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-  
 25 een, dat wil zeggen methyl (9S,11R,15S)-11,15-bis(tert.butyl-dimethylsilyloxy)-15-cyclohexyl-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanonprost-6,6a-  
 een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, (6,0 mg), in de vorm van een olie.

#### Referentievoorbeeld 2

30 Door op een wijze, soortgelijk aan die beschreven in referentievoorbeeld 1 te werk te gaan, evenwel onder toepassing van de geschikte hoeveelheid ( $\pm$ )-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-2 $\beta$ -[(mengsel van 3 $\alpha$  en 3 $\beta$ )-tert.butyl-dimethylsilyloxyoct-1-ynyl]bicyclo[3,3,0]octaan-6-on als uitgangsprодукt, werd ( $\pm$ )-2 $\beta$ -[(mengsel van 3 $\alpha$  en 3 $\beta$ )-tert.butyl-dimethylsilyloxyoct-1-ynyl]-3 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-7-(4-methoxycarbonyl-1-oxobutyl)-bicyclo[3,3,0]oct-6-  
 35 een, dat wil zeggen ( $\pm$ )-methyl (9S,11R), [mengsel van 15R en 15S]-11,15-bis(tert.butyl-dimethylsilyloxy)-6,9-methano-5-oxo-prost-6,6a-  
 een-13-ynoaat [massaspectrum m/e 547,3 (M<sup>+</sup> - tert.butyl); N.M.R. (in deuteriochloroform): singlet bij  
 40 3,6 dpm, multiplets bij -0,1-0,1, 0,6-1,0, 1,0-1,6, 1,7-2,0, 2,0-2,4,



isopropyl (9S,11R,15S)-11,15-bis(tert.butyl dimethylsilyloxy)-15-cyclohexyl-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, [N.M.R. (in deuteriochloroform): vier singlets bij 0,0-0,1, multiplets bij 0,7-2,0, 2,0-2,4, 2,4-2,9, 5 3,1-3,3, 3,9-4,1, 4,86-5,04, 6,5-6,6 dpm];

en

een mengsel (1:1 gew./gew.) van 2β-(3-cyclohexyl-3α-tert.butyl dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3α-tert.butyl dimethylsilyloxy-7-(4-cyclohexyloxy-carbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een en 2α-(3-cyclohexyl-3α-10 tert.butyl dimethylsilyloxyprop-1-ynyl)-3β-tert.butyl dimethylsilyloxy-7-(4-cyclohexyloxy-carbonyl-1-oxobutyl)bicyclo[3,3,0]oct-6-een, dat wil zeggen cyclohexyl (9S,11R,15S)-bis(tert.butyl dimethylsilyloxy)-15-cy-15 clohexyl-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer, [N.M.R. (in deuteriochloroform): vier singlets bij 0,0-0,14, multiplets bij 0,7-2,0, 2,0-2,4, 2,4-2,8, 3,1-3,3, 3,9-4,1, 4,6-4,8, 6,52 dpm].

De onderhavige uitvinding omvat binnen haar omvang farmaceutische preparaten, die tenminste een verbinding met formule 2 of, wanneer R<sup>1</sup> een waterstofatoom voorstelt, een niet-toxisch zout daarvan of een cy-20 clodextrineclatraat daarvan, tezamen met een farmaceutische drager of bekleding, bevat. In de klinische praktijk zullen de verbindingen met formule 2 normaliter oraal, rectaal, vaginaal of parenteraal worden toegediend.

Werkwijzen voor het opleveren van farmaceutisch actieve verbindin-25 gen zijn in de techniek welbekend en een geschikte drager kan door de arts, farmacoloog of vee-arts worden vastgesteld, afhankelijk van factoren zoals het beoogde effect, de grootte, leeftijd, geslacht en toestand van de patient en voor veterinaire toepassingen de te behandelen diersoort en van de fysische eigenschappen van de werkzame verbinding.30 De preparaten kunnen eveneens, zoals in de techniek gebruikelijk, producten bevatten zoals vaste of vloeibare verdunningsmiddelen, bevochtigmiddelen, conserveermiddelen en smaakstoffen en kleurstoffen.

Tot vaste preparaten voor orale toediening behoren tabletten, pil-35 len, disperseerbare poeders en granules. In dergelijke vaste preparaten is of zijn een of meer werkzame verbindingen gemengd met tenminste een inert verdunningsmiddel, zoals calciumcarbonaat, aardappelzetmeel, alginezuur of lactose. De preparaten kunnen eveneens, zoals de normale praktijk is, additionele stoffen anders dan inerte verdunningsmiddelen bevatten, bijvoorbeeld glijmiddelen, zoals magnesiumstearaat. Tot40 vloeibare preparaten voor orale toediening behoren farmaceutisch aan-

vaardbare emulsies, oplossingen, suspensies, siropen en elixers, die inerte verdunningsmiddelen bevatten, zoals in de techniek gebruikelijk, zoals water en vloeibare paraffine. Naast inerte verdunningsmiddelen kunnen dergelijke preparaten ook toevoegsels bevatten, zoals bevochtigings- en suspendeermiddelen en zoetstoffen, smaakstoffen, reukstoffen en conserveermiddelen. Tot preparaten volgens de uitvinding voor orale toediening behoren ook capsules van absorbeerbaar materiaal, zoals gelatine, die een of meer werkzame stoffen met of zonder toevoeging van verdunningsmiddelen of versnijdingsmiddelen bevatten.

10 Tot vaste preparaten voor vaginale toediening behoren pessaria, die op zichzelf bekende wijze geformuleerd zijn en een of meer werkzame verbindingen bevatten.

Tot vaste preparaten voor rectale toediening behoren suppositoria, die op zichzelf bekende wijze geformuleerd zijn en een of meer werkzame  
15 verbindingen bevatten.

Tot preparaten volgens de uitvinding voor parenterale toediening behoren steriele waterige of niet-waterige oplossingen, suspensies of emulsies. Voorbeelden van niet-waterige oplosmiddelen of suspensiemedia zijn propyleenglycol, polyethyleenglycol, plantaardige oliën zoals  
20 olijfolie en injecteerbare organische esters zoals ethyloleaat. Deze preparaten kunnen ook toevoegsels bevatten, zoals conserveermiddelen, bevochtigingsmiddelen, emulgeermiddelen en disperseermiddelen. Zij kunnen bijvoorbeeld gesteriliseerd worden door filtratie door een filter, dat bacteriën tegenhoudt, door opname van sterilisatiemiddelen in de pre-  
25 paraten, door bestraling of door verhitting. Zij kunnen ook vervaardigd worden in de vorm van steriele vaste preparaten, die in steriel water of sommige andere steriele injecteerbare milieus onmiddellijk voor gebruik opgelost worden.

De verbindingen met formule 2 kunnen ook oraal toegediend worden  
30 volgens elke op zichzelf bekende methode voor toediening door inhalering van geneesmiddelen, die niet zelf onder normale omstandigheden van toediening gasvormig zijn. Derhalve kan een oplossing van het werkzame bestanddeel in een geschikt farmaceutisch aanvaardbaar oplosmiddel, bijvoorbeeld water, verneveld worden door een mechanische vernevelings-  
35 inrichting, bijvoorbeeld een Wright Nebulizer, onder vorming van een aerosol van fijnverdeelde vloeibare deeltjes, die voor inhalering geschikt zijn. De werkzame bestanddelen kunnen ook oraal toegediend worden door inhalering in de vorm van aerosolen, die ontwikkeld worden uit zelf-stuwende farmaceutische preparaten.

40 Het percentage werkzaam bestanddeel in de preparaten van de uit-

vinding kan gevarieerd worden, waarbij het noodzakelijk is, dat het een  
 zodanige hoeveelheid moet vormen, dat een geschikte dosis voor het ge-  
 wenste therapeutische effect zal worden verkregen. Het ligt voor de  
 hand dat verscheidene eenheidsdoseringsvormen ongeveer tegelijkertijd  
 5 kunnen worden toegediend. In het algemeen zullen de preparaten normali-  
 ter tenminste 0,025 gew.% werkzaam bestanddeel bevatten, indien vereist  
 voor toediening door injectie; voor orale toediening zullen de prepara-  
 ten normaliter tenminste 0,1 gew.% werkzame stof bevatten. De toegepas-  
 te dosis hangt af van het gewenste therapeutische effect, de toedie-  
 10 ningsweg en de duur van de behandeling. Bij de volwassenen zijn de do-  
 ses in het algemeen tussen 0,0002 en 2,0 mg/kg lichaamsgewicht. Meer in  
 het bijzonder is bij de menselijke volwassene elke dosis per persoon in  
 het algemeen tussen 0,02 en 100 mg bij de behandeling van hypertensie,  
 aandoeningen van de perifere circulatie, cerebrale ischemie, myocar-  
 15 disch infarct, arteriosclerose, maagdarmbloeding teweeggebracht door  
 niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, maagzweren en trombo-  
 ses, in het bijzonder door parenterale toediening. Indien noodzakelijk  
 kunnen deze doses indien vereist herhaald worden.

Het volgende preparaatvoorbeeld licht farmaceutische preparaten  
 20 volgens de uitvinding toe.

#### Preparaatvoorbeeld

Een mengsel (1:1 gew./gew.) van methyl (9<sub>S</sub>,11<sub>R</sub>,15<sub>S</sub>)-15-cyclohe-  
 xyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-  
 6,6a-*een*-13-ynoaat en zijn (9<sub>R</sub>,11<sub>S</sub>,15<sub>S</sub>)-diastereo-isomeer (verbinding  
 25 A) (0,5 mg) werd in ethanol (5 ml) opgelost. De oplossing werd vervol-  
 gens gesteriliseerd door passage door een bacteriën tegenhoudend fil-  
 ter en in porties van 0,1 ml in ampullen van 1 ml gebracht onder vor-  
 ming van 0,01 mg van het mengsel (1:1 gew./gew.) van methyl  
 (9<sub>S</sub>,11<sub>R</sub>,15<sub>S</sub>)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-  
 30 16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-*een*-13-ynoaat en zijn (9<sub>R</sub>,11<sub>S</sub>,15<sub>S</sub>)-  
 diastereo-isomeer per ampul. De ampullen werden afgedicht. De inhoud  
 van een ampul verdund tot een geschikt volume met een geschikte wateri-  
 ge bufferoplossing gaf een voor toediening door injectie gereede oplos-  
 sing.

35 Soortgelijke preparaten kunnen bereid worden door verbinding A  
 door de geschikte hoeveelheden van alle andere hiervoor geïdentifi-  
 ceerde verbindingen B tot F te vervangen.

Conclusies

1. Prostaglandine-analoog met de algemene formule 2 (waarin  $R^1$  een waterstofatoom of een alifatische of alicyclische koolwaterstofgroep voorstelt,  $Y^1$  een carbonyl- of hydroxymethyleengroep voorstelt, 5  $A^1$  een alkyleenbinding, die 1, 2 of 3 koolstofatomen bevat en eventueel een methyl- of ethylsubstituent draagt, voorstelt,  $R^2$  een waterstofatoom of een methyl- of ethylgroep voorstelt en  $R^3$  een waterstofatoom voorstelt of  $R^2$  en  $R^3$  een alkyleenbinding vormen, die 2 of 3 koolstofatomen bevat en eventueel een methyl- of ethylsubstituent 10 draagt, zodanig dat de symbolen  $A^1$ ,  $R^2$  en  $R^3$ , tezamen met de koolstofatomen waardoor zij zijn verbonden, een cycloalkylring met 5, 6, 7 of 8 koolstofatomen kunnen vormen, die eventueel 1 of 2 methyl- of ethylsubstituenten draagt, of  $A^1$  en  $R^3$ , tezamen met het koolstofatoom waardoor zij zijn verbonden, een fenyleenring kunnen vormen, die eventueel 15 gesubstitueerd is door een halogeenatoom of door een trifluormethylgroep of door een rechte of vertakte alkyl- of alkoxygroep, die 1 tot 6 koolstofatomen bevat,  $A^2$  een directe binding of een methyleengroep, die eventueel 1 of 2 methyl- of ethylsubstituenten draagt, voorstelt,  $X^1$  een ethyleen-, trans-vinyleen- of ethynyleengroep voorstelt,  $Y^2$  een carbonyl- of hydroxymethyleengroep voorstelt, en (i)  $A^3$  20 een rechte of vertakte alkyleenketen, die 1 tot 5 koolstofatomen bevat, voorstelt,  $Z^1$  een directe binding of een zuurstof- of zwavelatoom voorstelt en  $R^4$  een groep  $R^{4'}$  voorstelt, die een alifatische of alicyclische koolwaterstofgroep is, of  $R^4$  een fenylgroep voorstelt, 25 die eventueel gesubstitueerd is door een halogeenatoom of door een trifluormethylgroep of door een rechte of vertakte alkyl- of alkoxygroep, die 1 tot 6 koolstofatomen bevat, of (ii)  $A^3$  en  $Z^1$  beide directe bindingen voorstellen en  $R^4$  een groep  $R^{4'}$  zoals hiervoor gedefinieerd voorstelt) en cyclodextrineclatraten daarvan en, wanneer  $R^1$  een waterstofatoom voorstelt, niet-toxische zouten daarvan. 30

2. Prostaglandine-analoog volgens conclusie 1, waarin  $R^1$  een waterstofatoom of een rechte of vertakte alkylgroep, die 1 tot 6 koolstofatomen bevat, eventueel gesubstitueerd door een cycloalkylgroep, die 3 tot 8 koolstofatomen bevat, of een mono-, bi- of tri-cycloalkyl- 35 of mono-, bi- of tri-cycloalkenylgroep, die 1 tot 10 koolstofatomen bevat en eventueel gesubstitueerd is door 1 of 2 rechte of vertakte alkyl- of alkenylgroepen, die elk ten hoogste 3 koolstofatomen bevatten, voorstelt.

3. Prostaglandine-analoog volgens conclusie 1 of 2, waarin de waterstofatomen gebonden op de plaatsen 8 en 9 beide in beta-configuratie 40

zijn.

4. Prostaglandine-analoog volgens conclusie 1, 2 of 3, waarin de zijketen gebonden op de plaats 12 cis is met betrekking tot de waterstofatomen, die op de plaatsen 8 en 9 gebonden zijn.

5. Prostaglandine-analoog volgens conclusie 1 of 2 met formule 3, waarin de verschillende symbolen zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn, en het enantiomeer daarvan, en niet-toxische zouten en cyclodextrineclatraten daarvan.

6. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $A^1$  een methyleengroep voorstelt.

7. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $A^2$  een directe binding voorstelt.

8. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $A^3$  een directe binding voorstelt.

9. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $R^1$  een alkylgroep, die 1 tot 6 koolstofatomen bevat, of een cyclohexylgroep voorstelt.

10. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $R^2$  een waterstofatoom voorstelt.

11. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $R^3$  een waterstofatoom voorstelt.

12. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $R^4$  een alkylgroep, die 1 tot 5 koolstofatomen bevat, of een cyclohexylgroep voorstelt.

13. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $X^1$  een ethynyleengroep voorstelt.

14. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $Y^2$  een hydroxymethyleengroep voorstelt.

15. Prostaglandine-analoog volgens een of meer van de voorafgaande conclusies, waarin  $Z^1$  een directe binding voorstelt.

16. Methyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer.

17. ( $\pm$ )-Methyl (9S,11R), (mengsel van 15R en 15S)-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxoprost-6,6a-een-13-ynoaat.

18. ( $\pm$ )-Methyl (9S,11R), (mengsel van 5R en 5S) (mengsel van 15R en 15S)-5,11,15-trihydroxy-6,9-methanoprost-6,6a-een-13-ynoaat.

19. Hexyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanorprost-6,6a-een-13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer.

20. Isopropyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanoorprost-6,6a- $\epsilon$ -13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer.

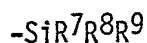
21. Cyclohexyl (9S,11R,15S)-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-6,9-methano-5-oxo-16,17,18,19,20-pentanoorprost-6,6a- $\epsilon$ -13-ynoaat en zijn (9R,11S,15S)-diastereo-isomeer.

22. Werkwijze voor de bereiding van een prostaglandine-analoog met formule 2, waarin Y<sup>2</sup> een hydroxymethyleengroep voorstelt en de andere symbolen zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn, die de zure hydrolyse van een verbinding met formule 4, waarin A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup> en Z<sup>1</sup> als in conclusie 1 gedefinieerd zijn, en R<sup>5</sup> een zuur-labiele beschermingsgroep voorstelt, omvat.

23. Werkwijze volgens conclusie 22 voor de bereiding van een prostaglandine-analoog met formule 2, waarin R<sup>1</sup> een alifatische of alicyclische koolwaterstofgroep voorstelt, X<sup>1</sup> een trans-vinyleen- of ethynyleengroep voorstelt, Y<sup>1</sup> een carbonylgroep voorstelt en Y<sup>2</sup> een hydroxymethyleengroep voorstelt, die de zure hydrolyse van een verbinding met formule 6, waarin A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> en Z<sup>1</sup> als in conclusie 1 gedefinieerd zijn, R<sup>5</sup> als in conclusie 22 gedefinieerd is, R<sup>6</sup> een groep binnen de definitie van R<sup>1</sup> anders dan een waterstofatoom voorstelt en X<sup>2</sup> een trans-vinyleen- of ethynyleengroep voorstelt, omvat.

24. Werkwijze voor de bereiding van een prostaglandine-analoog met formule 2, waarin Y<sup>2</sup> een hydroxymethyleengroep voorstelt en de andere symbolen als in conclusie 1 gedefinieerd zijn, die de behandeling van een verbinding met formule 4, waarin A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup> en Z<sup>1</sup> als in conclusie 1 gedefinieerd zijn en R<sup>5</sup> een groep met de algemene formule:

30



7

waarin R<sup>8</sup> en R<sup>9</sup> gelijk of verschillend kunnen zijn, elk een methyl- of ethylgroep voorstellen en R<sup>7</sup> een rechte of vertakte alkylgroep, die 1 tot 4 koolstofatomen bevat, voorstelt, met kwaternair ammoniumfluoride gevolgd door behandeling met water omvat.

25. Werkwijze volgens conclusie 24, waarbij het symbool X<sup>1</sup> een ethynyleengroep voorstelt.

26. Werkwijze volgens conclusie 22, 23, 24 of 25 gevolgd door de omzetting volgens op zichzelf bekende werkwijzen van een verbinding met formule 5, waarin A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> en Z<sup>1</sup> als in conclusie 1

40

gedefinieerd zijn en  $R^6$  en  $X^2$  als in conclusie 23 gedefinieerd zijn, tot een prostaglandine-analoog met formule 2, waarin  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$  en  $Z^1$  als in conclusie 1 gedefinieerd zijn, maar waarin een of meer van de symbolen  $R^1$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$  en  $Y^2$  de volgende betekenissen hebben:  $R^1$  stelt een waterstofatoom voor;  $X^1$  stelt een trans-vinyleen- of ethyleengroep voor;  $Y^1$  stelt een hydroxymethyleengroep voor;  $Y^2$  stelt een carbonylgroep voor; of tot een niet-toxisch zout van een prostaglandine-analoog met formule 2, waarin  $R^1$  een waterstofatoom voorstelt of tot een cyclodextrineclatraat van een prostaglandine-analoog met formule 2.

27. Werkwijze volgens conclusie 22, 23, 24, 25 of 26 gevolgd door de verestering volgens op zichzelf bekende methoden van een prostaglandine-analoog met formule 2, waarin  $R^1$  een waterstofatoom voorstelt, onder vorming van een prostaglandine-analoog met formule 2, waarin  $R^1$  zoals in conclusie 1 gedefinieerd is, maar anders is dan een waterstofatoom.

28. Prostaglandine-analoog met formule 2 of een cyclodextrineclatraat daarvan of, wanneer  $R^1$  een waterstofatoom voorstelt, een niet-toxisch zout daarvan indien bereid volgens een werkwijze volgens een of meer van de conclusies 22 tot 27.

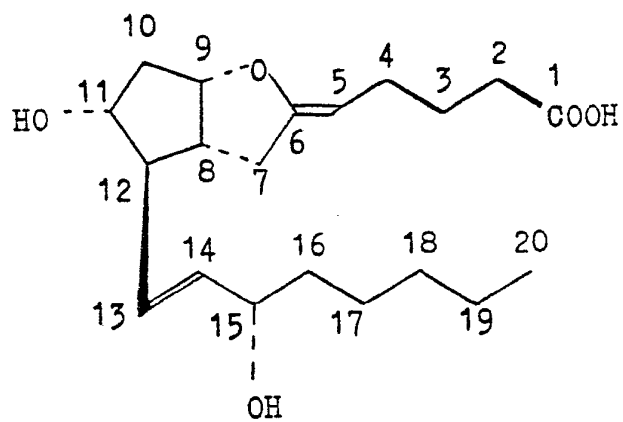
29. Farmaceutisch preparaat, dat als werkzaam bestanddeel een prostaglandine-analoog volgens een of meer van de conclusies 1 tot 21 en 28, of een niet-toxisch zout of cyclodextrineclatraat daarvan, tezamen met een farmaceutische drager of bekleding, bevat.

30. Prostaglandine-analoog met formule 2 of een cyclodextrineclatraat daarvan of, wanneer  $R^1$  een waterstofatoom voorstelt, een niet-toxisch zout daarvan, voor therapeutisch gebruik.

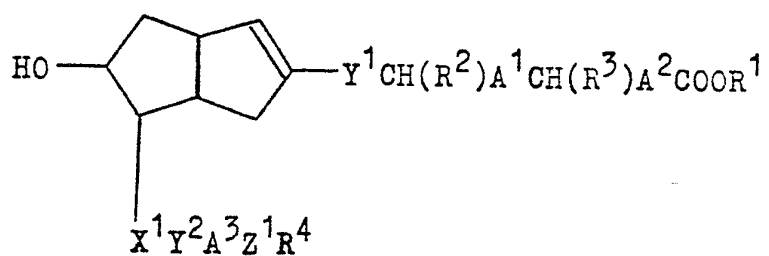
31. Verbindings met formule 4, waarin  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$  en  $Z^1$  zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn en  $R^5$  zoals in conclusie 22 gedefinieerd is.

++++++

1.



2.



3.

