



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 68614

C (45) Patentti myönnetty 10 10 1985
Patent meddelat

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 177/00

SUOMI—FINLAND
(FI)

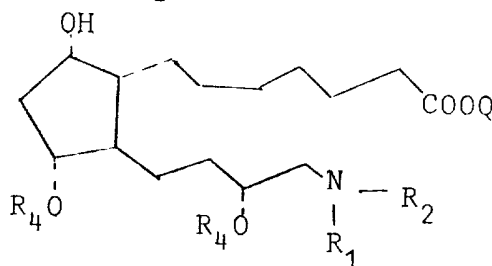
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus — Patentansöknin	780162
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	18.01.78
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	18.01.78
(41) Tuult julkiseksi — Blivit offentlig	19.07.79
(44) Nähtäväksi panon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.06.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet

- (71) CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT, To u. 1-5,
Budapest IV, Unkari-Ungern(HU)
- (72) István Székely, Szentendre, Gábor Kovacs, Budapest,
Sándor Virag, Budapest, Mátyás Szentivanyi, Budapest,
Unkari-Ungern(HU)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 17-atsa-PGF_{2α}-johdan-
naisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt
användbara 17-atsa-PGF_{2α}-derivat

Keksintö koskee menetelmää uusien optisesti aktiivisten ja ra-
seemisten 17-atsa-PGF_{2α} -johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava
on



XII

jossa R₁ on vety, alempi alkanoyyli, trihalogeenialkanoyyli, bentsyy-
lioksikarbonyyli tai fenoksikarbonyyliryhmä, joka voi olla substitu-
oitu nitrolla, metoksilla tai kloorilla, R₂ on 1-4 hiiliatomia sisäl-
tävä alkyvyli, R₄ on vety tai suojaryhmä ja Q on vety, 1-4 hiiliatomia
sisältävä alkyvyli tai farmaseuttisesti hyväksyttävä, ei-toksinen
kationi.

Luonnon prostaglandiinit ovat prostaanihapon johdannaisia prostaanihappo on syklopentaanirenkaan sisältävä 20 hiiliatomista koostuva rasvahappo. On tunnettua, että näillä yhdisteillä on erittäin voimakas vaikutus erilaisiin biologisiin toimintoihin, ja tämän vuoksi ne ovat hyödyllisissä farmakologisiin tarkoituksiin (Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968)). Yhdisteellä $\text{PGF}_{2\alpha}$ voidaan saavuttaa erittäin hyviä tuloksia gynekologiassa (BE-patenttijulkaisu 738 177).

Useissa julkaisuissa on käsitelty prostaglandiinianalogeja eli yhdisteitä, joilla on prostaglandiineja muistuttava rakenne. Esimerkiksi NL-patenttijulkaisussa 7 206 361 on kuvattu $\text{PGF}_{2\alpha}$ - ja PGE_2 -analogeja, jotka sisältävät happiatomin tai sulfinyyli- tai alkyyliminoryhmän asemassa 17 ja alemman sivuketjun päätteenä aryyli-, bentsyyli- tai furfuryyliryhmän, joka voi olla substituoitu, sekä näiden yhdisteiden hedelmöitymistä ehkäisevää ja hypotensiivistä spasmolyttistä vaikutusta. NL-patenttijulkaisu 7 313 322 koskee rakenteeltaan edellisten tyyppisiä prostaglandiinianalogeja, joissa prostaglandiinin alemman sivuketjun päätteenä on monovalenttinen heterosyklinen ryhmä.

Nyt on havaittu, että uudet kaavan (XII) mukaiset 17-atsa- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -johdannaiset ovat paljon tehokkaampia kuin luonnon $\text{PGF}_{2\alpha}$ -yhdisteet ja niillä on prostaglandiinien tyyppillisten ominaisuuksien lisäksi β -adrenerginen stimuloiva vaikutus.

Tämä keksintö ei koske ainoastaan kyseisten yhdisteiden optisesti aktiivisia isomeereja vaan myös rasemaatteja, jotka kaavan XII substituenttien määrittelyssä käytetty termi "alkanoyyli" tarkoittaa suoraketjuista haarautunutta alifaattista happoradikaalia, jossa on 1-4 hiiliatomia (esim. asetyyli, propinoyyli, n-butanoyyli jne.). Termi "trihalogeenialkanoyyli" tarkoittaa edullisesti trifluoriasetyyli-ryhmää.

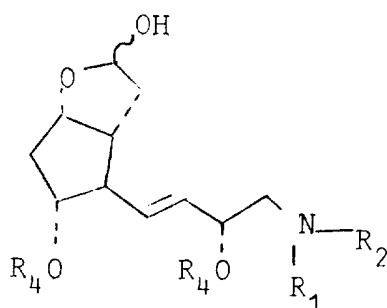
Alkyyliiryhmät R_2 ja Q ovat suoraketjuisia tai haarautuneita, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli tai n-butyli.

Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä, ei-toksisia kationeja ovat esimerkiksi natrium-, kalium-, kalsium- tai ammoniumionit.

Kaavan XII mukainen yhdiste, jossa R_1 on asetyyli, R_2 on n-propyyli ja Q on vety, on edullinen.

Kaavan XII mukaisia 17-atsa-PGF $_{2\alpha}$ -johdannaisia voidaan valmistaa siten, että

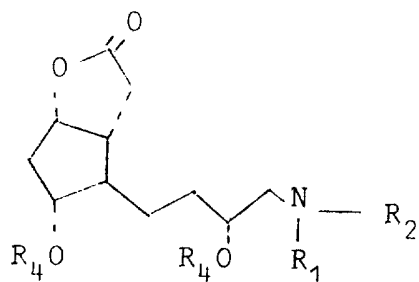
(a $_1$) yhdiste, jonka kaava on



XI

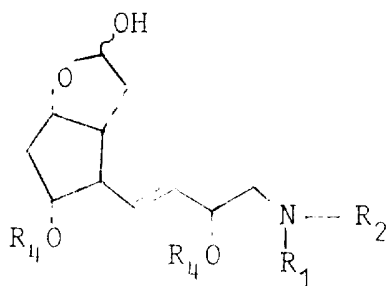
jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_4 on vety tai prostaglandiiniemiassa tavallisesti käytetty suojaryhmä, saatetaan reagoimaan trifenyyl(4-karboksibutyyl)-fosfoniumsuolasta valmistetun fosforaanin kanssa, tai

(a $_2$) yhdiste, jonka kaava on



X

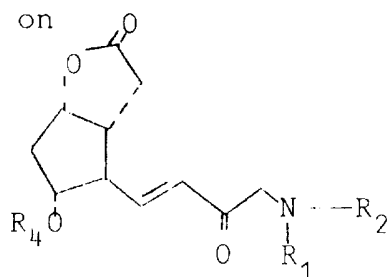
jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, pelkistetään kompleksisella metallihydridillä, minkä jälkeen saatu yhdiste, jonka kaava on



XI

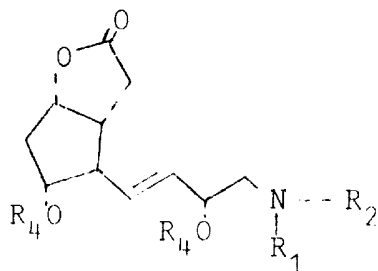
jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan trifenyyli-(4-karboksibutyyli)-fosfoniumsuolasta valmistetun fosforaanin kanssa, tai

(a₃) yhdiste, jonka kaava on



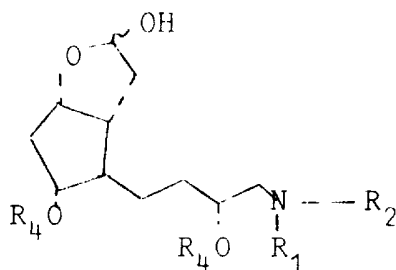
VIII

jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään kompleksoisella boorihydridillä, minkä jälkeen saatu yhdiste, jonka kaava on



X

jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään kompleksisella metallihydridillä ja saatu yhdiste, jonka kaava on



XI

jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan trifenyyli-(4-karboksibutyyli)-fosfoniumsuolasta valmistetun fosforaanin kanssa;
ja haluttaessa

1) suojaryhmä R_4 poistetaan kaavan XII mukaisesta yhdisteestä, ja/tai

2) kaavan XII mukainen yhdiste, jossa R_1 on trihalogeenialkanoyyli, bentsyylioksidikarbonyyli tai fenoksidikarbonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu nitrolla, metoksilla tai kloorilla, muutetaan kaavan XII mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on vety, hydrolysoimalla happamassa väliaineessa, ja/tai

3) kaavan XII mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety, muutetaan kaavan XII mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on alempi alkanoyyli, molekyyliin alempi-alkanoyyliryhmä, ja/tai

4) kaavan XII mukainen yhdiste, jossa Q on vety, muutetaan kaavan XII mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Q on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja/tai

5) kaavan XII mukainen yhdiste, jossa Q on vety, muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi, ei-toksiseksi suolaksi.

Kaavojen (VIII), (X) ja (XI) mukaisissa lähtöaineissa R_4 tarkoittaa vetyä tai suojaryhmää. Suojaryhmänä voidaan käyttää mitä tahansa prostaglandiinikemiassa yleisesti käytettyä suojaryhmää. Näin ollen R_4 voi olla sellainen suojaryhmä, joka kestää emäkäsittelyä, mutta voidaan helposti poistaa happamassa väliaineessa. Sopivia suojaryhmiä ovat esim. tetrahydropyranyyli ja trialkyylisilyyli (esim. trimetyylisilyyli tai trietyylisilyyli jne.). R_4 voi olla myös p-fenyylibentsoyyli.

Suojaryhmät liitetään molekyyliin tunnetuilla menetelmillä. Tetrahydropyranyyliryhmä voidaan esim. liittää vapaan hydroksyyliin sisältävään yhdisteeseen saattamalla se reagoimaan 3,4-dihydro-2H-pyranin kanssa. Reaktio suoritetaan liuottimessa tai ilman liuotinta, jolloin läsnä on pieni määrä hapanta katalyyttiä. Reaktioon sopivia liuottimia ovat klooratut hiilivedyt (esim. dikloorimetaani) ja happamena katalyyttiä voidaan käyttää pieniä määriä fosforioksidikloridia tai p-tolueenisulfokloridia.

Trialkyyilisilyylisuojarahmä voidaan liittää molekyyliin trialkyyilisilyylikloridia käyttämällä. Reaktio on edullista suorittaa happoasitovan aineen, kuten pyridiinin, läsnäollessa.

p-fenyylibentsoyylisuojarahmä voidaan johtaa p-fenyylibentsoylikloridista. Tämä sujarahmä voidaan liittää kaavojen (X) ja (XI) mukaisiin yhdisteisiin.

Tetrahydropyranyyli- ja trialkyyilisilyylisuojarahmä voidaan poistaa happokäsittelyllä sen jälkeen kun haluttu reaktio on suoritettu loppuun. Tähän tarkoitukseen on edullista käyttää etikkahapon vesiliuosta.

Jos ryhmä R_4 on p-fenyylibentsoyyliryhmä, se poistuu automaattisesti Wittig-reaktion olosuhteissa. Jos p-fenyylibentsoyyliryhmä pitää eliminoida jossakin menetelmän aikaisemmassa vaiheessa (esim. kaavan (IX) mukaisista yhdisteistä), tämä voidaan tehdä kaliumkarbonaatilla metanoliliuoksessa.

Kaavan (XI) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaaviksi kaavan (XII) mukaisiksi yhdisteiksi Wittig-reaktiolla, tunnetulla tavalla. Wittig-reagenssina käytetään trifenyyl-(4-karboksibutyyli)fosfoniumsuolasta valmistettua fosforaania. Edullinen suoritustapa on sellainen, jossa valmistetaan dimsyyl-natriumin dimetyylisulfoksidiliuos saattamalla dimetyylisulfoksidia ja natriumhydridi reagoimaan keskenään, minkä jälkeen lisätään trifenyyl-(4-karboksibutyyli)fosfoniumbromidia ja sitten kaavan (XI) mukaista yhdistettä. Valmistettu kaavan (XII) mukainen yhdiste voidaan eristää millä tahansa tunnetulla menetelmällä, edullisesti pylväskromatografisesti (esim. sili-kageelillä).

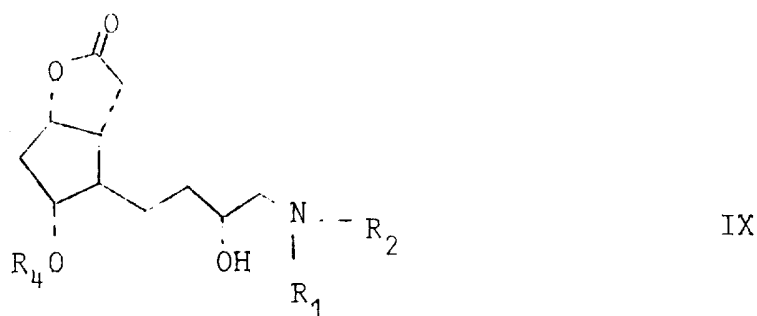
Kaavan (XI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa pelkistämällä vastaavat kaavan (X) mukaiset yhdisteet. Pelkistys tapahtuu prostaglandiinikemiassa yleisesti käytetyillä menetelmillä. Pelkistys on edullista suorittaa di-isobutyyli-alumiinihydridillä aproottisessa liuottimessa (esim. tolueenissa) lämpötilassa, joka on 0°C :n ja -100°C , edullisesti -70°C :n ja -80°C :n välillä.

Jos kaavan (X) mukaisissa yhdisteissä R_4 on vety, voidaan vaihtoehtoisessa tapauksessa molemmat hydroksyyli suojata sopivalla suojaryhmällä (esim. tetrahydropuranyylillä). Reaktio tapahtuu edellä kuvatulla tavalla.

Kaavan (X) mukaiset yhdisteet valmistetaan pelkistämällä vastaavat kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet. Pelkistiminä käytetään komplek-

sisia boorihydridejä. Esim. sinkkiboorihydridi ja natriumboorihydridi eetteripitoisessa välaineessa sopivat tähän tarkoitukseen. 15-hydroksyyli-ryhmän konfiguraatiosta riippuen voidaan tästä pelkistyksestä saada (S)- tai (R)-isomeereja. Kun pelkistys suoritetaan sinkkiboorihydridillä, saadaan (S)-isomeeria, joka vastaa luonnon prostaglandiinin rakennetta, ja (R)-isomeeria suhteessa 1:1.

Edullisessa toteutustavassa pelkistys suoritetaan litiumtri-(sek-butyyl)i-boorihydridillä, sillä tällöin noin 80 % tuotteesta on haluttua (S)-isomeeria ja vain noin 20 % (R)-isomeeria. Pelkistys suoritetaan eetteripitoisessa väliaineessa, edullisesti tetrahydrofuraanin ja eetterin seoksessa, ja edullisesti lämpötilassa, joka on -100°C :n alapuolella. Noin -130°C on erittäin sopiva lämpötila, ja se voidaan saada aikaan käyttämällä metyylisykloheksaanityyppiä jäähdytyshaudetta. Kaavan (IX) mukaiset (S)- ja (R)-isomeerit,



voidaan haluttaessa erottaa tavallisilla menetelmillä, tavallisesti pylväskromatografisesti. Tämä työvaihe voidaan kuitenkin jättää pois - varsinkin jos pelkistys suoritetaan litium-tri(sek-butyyl)i-boorihydridillä - koska lopputuote eristetään joka tapauksessa pylväskromatografisesti, ja tällöin on mahdollista samalla erottaa läsnäoleva pieni määrä ei-toivottua isomeeria.

Yleisen kaavan (IX) tai (X) mukaisissa yhdisteissä suojaryhmänä R_4 oleva p-fenyylibentsoyyliryhmä voidaan poistaa emäkäsittelyllä, edullisesti kaliumkarbonaatilla.

Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on trihalogeeni-alkanoyyli, bentsyylioksikarbonyyli tai fenoksikarbonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu nitrolla, metoksilla tai kloorilla, voidaan muuttaa vastaaviksi kaavan (XII) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_1 on vety. Happokäsittely on edullista suorittaa bromivedyn ja jääetikan seoksessa.

Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on vety, voidaan al-

kanoyloida käyttämällä sellaisia reagensseja, joilla saadaan liitetyksi molekyylisiin alempi-alkanoyyliryhmä. Sopivia reagensseja ovat esim. asetyylikloridi tai etikkahapon anhydridi.

Saadut kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa Q on vety, voidaan muuttaa vastaaviksi estereiksi, joissa Q on alempi alkyyliryhmä. Esteröinti suoritetaan tunnetulla tavalla, esim. diatsometaanilla.

Kaavan XII mukaiset yhdisteet, jossa Q on vety, muutetaan tavallisilla menetelmillä vastaaviksi suoloiksi, kuten saattamalla happo ja tarvittava emäs reaktioon keskenään.

Kaavan (VIII) mukaiset lähtöaineet ovat uusia yhdisteitä, joita voidaan valmistaa asyloimalla amiini, jonka kaava on

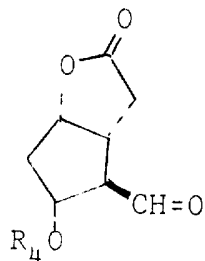
R_2NH_2 (I) kaavan R_1Cl (II) mukaisella happokloridilla happoositovan reagenssin läsnäollessa käyttäen tunnettua menetelmää. Kaavassa (II) R_1 on alkanoyyli tai trihalogeenialkanoyyli. Jos halutaan yhdisteitä, joiden kaava on HNR_1R_2 (III), joissa R_1 on bentsyylioksikarbonyyli tai fenoksikarbonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu nitrolla, metoksilla tai kloorilla, kaavan (I) mukainen amiini saatetaan reagoimaan kloorimuuraishaishapon aroyyliesterin kanssa.

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen happoprotoni korvataan alkalimetalliatomilla käyttämällä vahvaa emästä, kuten alkyylilitiumia, edullisesti butyyllilitiumia, tai alkalimetallihydridiä, ja tällöin saadaan yhdiste, jonka kaava on



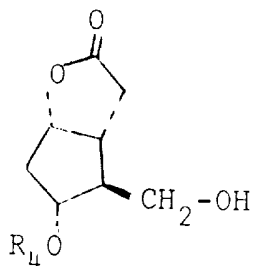
jossa Me on alkalimetalli ja R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä. Tämä yhdiste saatetaan sen jälkeen reagoimaan fosforaanin kanssa, jonka kaava on $Hlg-CO-CH=P(C_6H_5)_3$ (V), jossa Hlg tarkoittaa halogeenia. Reaktio suoritetaan tunnetulla tavalla. Näin saatu yhdiste, jonka kaava on $(C_6H_5)_3P=CH-CO-CH_2NR_1R_2$ (VI), jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan tunnetulla tavalla reagoimaan Corey-aldehydin kanssa, jonka kaava on

68614



VII

jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä. Kaavan (VII) mukainen Corey-aldehydi on pysymättömän luonteensa vuoksi edullista valmistaa in situ hapettamalla vastaava alkoholi, jonka kaava on



VIIa

Saatu kaavan (VIII) mukainen yhdiste erotetaan trifenyylifosfiinioksidista kuin Wittig-reaktion yhteydessä kuvatulla tavalla (pylväskromatografisesti).

Kaavan (XII) mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmaseuttisia ominaisuuksia. Kun rotan kohdalla on tehty biokemiallisia kokeita Krebs-Ringer-bikarbonaattiliuoksessa, on voitu havaita, että kaavan XII mukaisilla yhdisteillä on suunnilleen sama aktiivisuus kuin $PGF_{2\alpha}$:lla. Ne aiheuttavat voimakkaamman supsitumisen adrenergisten salpaajien läsnäollessa.

Ne voimistavat rotan orvaskeden rasvakudoksen hajoamista. Tässä suhteessa niiden vaikutus on voimakkaampi kuin luonnon katekolamiinien.

Edellä kuvattujen tulosten valossa yhdisteillä on kahdenlainen vaikutus. Ne voivat toimia joko katekolamiinina tai prostaglandiinina riippuen käsittelyn kohteena olevasta elimestä ja käsittelytavasta. Prostaglandiiniluonne on vallitseva, jos käytetään katekolamiini-inhibiittoreita. Hoidollisesti ajatellen ovat vaikutukset rasvakudokseen ja sileihin lihaksiin, etenkin kohtuun varsin tärkeitä.

Kaavan XII mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä mahanesteen erittymisen säätelijöitä ja ne dispergoivat verihiutalekasautumia, jotka ovat syynä verisuonitukoksiin.

Kaavan XII mukaisia yhdisteitä on edullista antaa infuusiomuodossa annostason ollessa välillä 0,1 - 5 $\mu\text{g/kg/min}$. Tätä samaa annostusta voidaan käyttää myös rasvahappometabolian säätelyssä.

Yhdisteiden sileää lihasta stimuloivaa vaikutusta voidaan käyttää voimistamaan tunnettuja sileää lihasta stimuloivia aineita annostason ollessa 0,001-25 $\mu\text{g/kg}$. Toisaalta nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä nisäkkäillä, ihminen mukaanluettuna, jos halutaan aiheuttaa abortti, käynnistää synnytys tai säädellä kuukautisvuotoa tai laajentaa kohdunkaulaa, ja tällöin tulevat sopivina antotapoina kysymykseen emättimensisäinen, kondunsisäinen tai laksimonsisäinen antotapa. Edellä manittuihin tarkoituksiin voidaan uusia yhdisteitä antaa yksikköannoksina, jotka ovat välillä 1 μg - 20 mg, tai laksimonsisäisesti infuusionopeudella 5-50 mg/kg/h. Tarkkaan määriteltä annoksen suuruus riippuu hoidettavan henkilön iästä, tilasta ja painosta.

Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät, ei-toksiset suolat voidaan sisällyttää farmaseuttisiin seoksiin, jotka on valmistettu farmaseuttisessa teollisuudessa tavallisesti käytetyillä menetelmillä. Farmaseuttiset seokset voivat olla kiinteässä (kapselit, tabletit), puolikiinteässä (esim. voide) tai nestemäisessä (esim. liuos, suspensio, emulsio) muodossa. Seokset on edullista antaa ruuansulatuskanavan ulkopuoliset tai emättimensisäisesti. Seokset sisältävät tavanomaista kiinteätä tai nestemäistä farmaseuttista kantajaa tai laimenninta (esim. vettä, natriumasetaatin vesiliuosta, fysiologista suolaliuosta).

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä.

Lähtöaineiden valmistus

Esimerkki I

12 g natriumhydridisuspensiota (0,1 moolia, 20 % suspensio parafiiniöljyssä) punnitaan typpi-atmosfäärissä 1 litran 4-kaulapyörökloviin, joka on varustettu jäähdyttäjällä, sekoittajalla, lämpömittarilla ja tiputussuppiolla. Sen jälkeen lisätään 358 ml kuivaa dimetoksietaania ja näin saatuun suspensioon kaadetaan huoneenlämpötilassa liuos, jossa on 10,1 g (0,1 moolia) N-propyyliasetamidia ja 50 ml kuivaa dimetoksietaania. Kun seos palautusjäähdytetään 2 tuntia ja sen jälkeen jäähdytetään huoneenlämpötilaan, saadaan amidin natriumsuola geelimäisenä sakkana. Reaktioseokseen lisätään 35,3 g (0,1 moolia) trifenyylidiklooriasetonyyli fosforaania suspendoituna 50 ml:aan

kuivaa dimetoksietaania. Saatua seosta sekoitetaan hitaasti 2 tuntia niin, että amidisuolasakka liukenee. Dimetoksietaani tislataan pois, jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin, pestään ensin vedellä ja sen jälkeen suolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Näin saadaan 44-46 g epäpuhdasta trifenyylili-(N-propyyliasetyyliamino)-asetonyylifosforaania. Sulamispiste (uudelleenkiteytetty tetrahydrofuraanin ja eetterin seoksesta) 147-148°C. Saanto 34,7 g (83 %).

IR: 3080, 1640, 750, 720, 695 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ = 7,4 - 8,0 (m, 15H, aromaattisia), 3,65-4,25

(kompl. 3H, PCH + COCH_2N), 3,52 (t, 2H, NCH_2 , $J=7\text{Hz}$), 2,17

(s, 3H, COCH_3), 1,1-2,0 (m, 2H, CH_2CH_3), 0,9 (t, 3H, CH_2CH_3).

Esimerkki II

290 ml liuosta, jossa on 0,049 g klooria 1 ml:ssa hiilitetra-kloridia (0,2 moolia), mitataan 2 litran 4-kaulapyörökolviin, joka on varustettu tiputussuppilolla, sekoittajalla, lämpömittarilla ja kalsiumkloridilla täytetyllä kuivausputkella. Liuos jäädytetään kloroformi/kuivajäähauteella -10°C:een ja sen jälkeen siihen lisätään tässä lämpötilassa 24,8 g (0,2 moolia) tioanisolia 200 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia, sen jälkeen se jäädytetään -25°C:een ja lisätään tipoittain 35,2 g (0,1 moolia) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-4 β -hydroksimetyyli-5 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-2-oksosyklopenta[b]furaania. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan samassa lämpötilassa 2 tuntia.

Tämän jälkeen lisätään tipoittain 40,4 g (0,4 moolia) tiretyyliamiinia 200 ml:ssa dikloorimetaania ja lämpötilan annetaan nousta huoneenlämpötilaan. Sitten reaktioseos kaadetaan 1 litraan suolahapon 1N vesiliuosta. Vesikerros erotetaan pois ja orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alipaineessa. Kiinteytynyt epäpuhdas tuote suspendoidaan kylmään eetteriin ja muodostuneet valkoiset kiteet suodatetaan talteen. Näin saadaan 26,4 g (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-4 β -formyyli-5 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-2-okso-2H-syklopenta[b]furaania.

Saatu kaavan (VII) mukainen yhdiste lisätään 250 ml:n pyörökolvissa olevaan liuokseen, jossa on 34,2 g (0,082 moolia) trifenyylili-(N-propyyliasetyyliamino)asetonyylifosforaania 100 ml:ssa dikloorimetaania. Haluttaessa voidaan reaktioseokseen lisätä katalyytiksi 0,01 moolia voihappoa. Liuoksen annetaan seistä yön yli ja sen jälkeen se

laimennetaan 200 ml:lla dikloorimetaania ja pestään ensin 200 ml:lla 0 Celsius-asteista suolahapon 1N vesiliuosta ja sen jälkeen 100 ml:lla vettä. Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan. Näin saadaan 63 g (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-4 β -[3-okso-4-(N-propyyliasetyyliamino)-1-trans-butenyyli]-5 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-2-okso-2H-syklopenta[b]furaania keltaisena öljynä. Saanto 28,9 g (59,2 %).

R_f = 0,3 (5 % metanolia/etyyliasetatti). IR (nestefilmi): 3080, 2900, 1780, 1720, 1700, 1650, 975, 755, 695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ = 7,2-8,2 (m, 9H, aromaattisia protoneja), 6,2-7,2 (d+dd, 2H, trans-olefiiniprotoneja, J = 36 (Hz), 4,9-5,5 (m, 2H, OCH), 4,3 (c, 2H, COCH_2N), 3,0-3,4 (m, 2H, CH_2N), 2,13 (s, 3H, COCH_3), 0,9 (t, 3H, CH_2CH_3).

Esimerkki III

250 ml:n kuivaan 4-kaulapyörökolviin, joka on varustettu sekoittajalla, vastuslämpömittarilla, kaasuliitännällä, tetrahydrofuraanilukolla, jonka läpi kaasu pääsee kuplimaan, ja silikonikumitulpalalla, laitetaan 30 ml (0,03 moolia) Li-selektridiä [litium-tri-(sek-butyyl)boorihydridiä tetrahydrofuraanissa (1 moolia)], 160 ml kuivaa eetteriä ja 20 ml kuivaa tetrahydrofuraania. Liuos jäähdytetään hitaassa argonvirrassa (metyylisykloheksaania tai eetteriä/-petrolieetteriä ja nestemäistä tyypeä sisältävällä hauteella) lämpötilaan -130°C . Li-selektridiliuokseen lisätään silikonikumitulpan kautta ruiskuttamalla 30 minuutin aikana voimakkaasti sekoittaen liuos, jossa on 4,9 g (0,01 moolia) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-4 β -[3-okso-4-(N-propyyliasetyyliamino)-1-trans-butenyyli]-5 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-2-okso-2H-syklopentaani[b]furaania 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 1 tunti lämpötilassa, joka on välillä -127 - -130°C . Reaktion kulkua seurataan ohutkerroskromatografisesti (metanolin 5 % etyyliasetattiliuos). Kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen R_f -arvo = 0,3, kaavan (IX) mukaisen yhdisteen R_f -arvo = 0,27.

Ylimääräinen pelkistin hajotetaan lisäämällä 5 ml metanolia ja sen jälkeen reaktioseos kaadetaan 500 ml:aan natriumbikarbonaatin 1 M vesiliuosta samalla jäähdyttäen. Orgaaninen faasi erotetaan ja ravistellaan etyyliasetatilla (3 x 100 ml). Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään suolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla, väkevöidään tyhjöissä 100 ml:ksi, laimennetaan 200 ml:lla petrolieetteriä ja saa-

tu liuos kromatografoidaan silikageelillä (200 g, raekoko 0,063-0,2 mm). Alkalimetalliboraanit pestään petrolieetterin ja etyyliasetaatin seoksella (2:1) ja (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β -[3S]-3-hydroksi-4-(N-propyyliasetyyliamino)-trans-1-butenyyli7-5 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaani eluoidaan metanolin 5 % etyyliasetaattiliuoksella. Jakeet, joiden R_f -arvo on 0,27 (metanolin 5 % etyyliasetaattiliuos) kootaan yhteen ja haihdutetaan. Saanto 3,1 g (63,3 %), keltainen öljy. Toisessa kehityksessä siirtymäjakeesta saadaan 0,4 g (8,15 %).

Kokonaissaanto: 3,5 g (71,5 %).

R_f = 0,27 (metanolin 5 % etyyliasetaattiliuos)

IR (nestefilmi): 3450, 3080, 2950, 2980, 1770, 1725, 750, 700 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ = 7,4-8,3 (m, 9H, aromaattisia protoneja), 5,8 (m, 2H, olefiiniprotoneja), 5-5,5 (m, 2H, OCH), 4,45 (m, 1H, OCH, allyyli), 3-3,6 (m, 4H, NCH_2), 2,13 (s, 3H, COCH_3), 0,9 (t, 3H, CH_2CH_3).
J = 6Hz, CH_2CH_3).

Esimerkki IV

250 ml:n pyörökolvissa liuotetaan 4,9 g (0,01 moolia) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β -[3S]-3-hydroksi-4-(N-propyyliasetyyliamino)-trans-1-butenyyli7-5-(4-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaania 50 ml:aan kivaa metanolia ja sen jälkeen lisätään 1,5 g (0,11 moolia) poltettua, jauhattua kaliumkarbonaattia. Kolvi varustetaan kalisiumkloridilla täytetyllä kuivausputkella ja suspensiota sekoitetaan magneettisekoittajalla huoneenlämpötilassa. Reaktion kulkua seurataan ohutkerroskromatografisesti (metanolin 5 % etyyliasetaattiliuos). Analyysi osoittaa, että reaktio on tapahtunut täydellisesti tunnin kuluttua. Kaavan (IX) mukaisen yhdisteen R_f =0,27, kaavan (X) mukaisen yhdisteen R_f =0,05 ja 4-fenyylibentsoehapon metyyliesterin R_f = 0,95.

Reaktioseoksen pH säädetään suolahapon 1M metanoliliuoksella arvoon 6 ja sen jälkeen metanoli tislataan pois vakuuissa. Useita nestemäisiä ja kiinteitä komponentteja sisältävä jäännös sekoitetaan 100 ml:aan petrolieetterin ja etyyliasetaatin seosta(2:1) ja kaadetaan silikageelipylvääseen. 4-fenyylibentsoehapon metyyliesteri eluoidaan petrolieetterin ja etyyliasetaatin seoksella (2:1) ja (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-5 α -hydroksi- β -[3S]-3-hydroksi-4-(N-propyyliasetyyliamino)-trans-1-buteenyyli7-2H-syklopenta[b]furaani eluoidaan metanolin 10 % etyyliasetaattiliuoksella.

Saanto 2,93 g (93,4 %), keltainen öljy.

$R_f = 0,33$ (metanolin 10 % etyyliasetaattiliuos)

IR (nestefilmi): 3450, 2950, 2980, 1775, 1635 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): $\delta = 5,65$ (m, 2H, olefiiniprotoneja), 5,0 (m, 1H, OCH laktoni), 4,35 (m, 1H, OCH allyyliprotoni), 4,10 (m, 1H, OCH), keskenään vaihtuvat OH-protonit 2H, 3,1-3,5 (m, 4H, NCH_2), 2,13 (s, 3H, COCH_3), 0,9 (t, 3H, CH_2CH_3 , $J=7$ Hz).

Esimerkki V

250 ml:n kuivaan 4-kaulapyörökolviin, joka on varustettu sekoittajalla, lämpömittarilla, kaasuliitännällä, tiputussuppilolla ja kuivalla tetrahydrofuraanilukolla, jonka läpi kaasu pääsee kuplimaan, kaadetaan liuos, jossa on 3,1 g (0,01 moolia) (-)-3,3a β , 4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-5 α -hydroksi-4 β -[(3S)-3-hydroksi-4-(N-propyyliasetyyliamino)-trans-1-butenyyli]-2H-syklopenta[b]furaania 70 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, kolvi huuhdotetaan kuivalla argonilla ja jäädytetään -78°C :een asetoni-kuivajäähauteessa hitaassa argonvirrassa. Jäädytettyyn liuokseen lisätään 30 minuutin kuluessa voimakkaasti sekoittaen 6,4 g (0,046 moolia) di-isobutyylialuminihydridiä 70 ml:ssa kuivaa tolueenia. Kaasunkehitys loppuun ennen lisäyksen päättymistä. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan -78°C :ssa yksi tunti. Reaktion kulkua seurataan ohutkerroskromatograafisesti (etyyliasetatti/ammoniumkloridimikrokehitys), ja voidaan havaita, että reaktio on tapahtunut täydellisesti, kun on sekoitettu edellä mainittu tunti. Reaktioseos hajotetaan lisäämällä 10 ml natriumvetysulfatin 2N vesiliuosta. Sitten jäädytyschaude poistetaan ja lämpötilan annetaan nousta 0°C :een. Seoksen pH säädetään välille 3-4 2M natriumvetysulfaattiliuoksella. Orgaaninen faasi erotetaan erotussuppilossa. Vesifaasti ravistellaan kuusi kertaa 50 ml:lla etyyliasetattia, orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan alipaineessa. Näin saadaan 3 g (97 %) epäpuhdasta (-)-3,3a β , 4,5,6,6a β -heksahydro-2,5 α -dihydroksi-4 β -[(3S)-3-hydroksi-4-(N-propyyliasetyyliamino)-trans-1-butenyyli]-2H-syklopenta[b]furaania keltaisena öljynä.

Analyysiä varten valmistetaan silikageelipylväässä käyttäen eluenttina metanolin 20 % etyyliasetaattiliuosta siten, että R_f -arvoa 0,095 (etyyliasetatti/etikkahappo 20:4) vastaavat jakeet kerätään yhteen.

IR (nestefilmi): 3400, 2950, 2975, 1630, 1010, 1060, 1070, 1110 cm^{-1} .
 NMR (CDCl_3): δ = 5,65 (m, 3H, 2 olefiiniprotonia + OCHO),
 4-4,7 (m, 3H, OCH allyyli, OCH 5 β , OCH 6a β , keskenään vaihtuvia
 protoneja 3H, 3,1-3,65 (m, 4H, NCH_2), 2,13 (s, 3H, COCH_3),
 0,9 (5, 3H, CH_2CH_3).

Esimerkki VI

Kun noudatetaan esimerkin I menettelyä, mutta N-propyyliasetami-
 din tilalla käytetään 19,3 g (0,1 moolia) N-propyylibentsyyliuretaa-
 nia, saadaan 39,7 g (78 %) trifenyyl-(N-propyylibentsyylioksikarbon-
 yyliamino)asetonyylifosforaania.

Sulamispiste: 111-112°C

IR (KBr): 1705, 1520, 1390, 1230, 1100, 740, 705, 695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ = 7,1-8 (m, 20H, aromaattisia protoneja), 5,2 (s, OCH_2 ,
 2H), 3,9-4,8 (m, 3H, PCH + COCH_2N).

Esimerkki VII

Kun noudatetaan esimerkin I menettelyä, mutta N-propyyliasetami-
 din tilalla käytetään 13,1 g (0,1 moolia) N-propyylietyyliuretaania,
 saadaan 35,1 g (78,3 %) trifenyyl-(N-propyylietoksikarbonyyliamino)-
 asetonyylifosforaania.

Sulamispiste: 92-94°C

IR (KBr): 1695, 1580, 1390, 1240, 1100, 750, 715 ja 695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ = 7-7,9 (m, 15H, aromattisia protoneja), 3,9-4,6
 (m, 5H, PCH + COCH_2N + OCH_2 , kvartetti 4,1, J = 8 Hz).

Esimerkki VIII

Kun noudatetaan esimerkin II menettelyä, mutta trifenyyl-(N-
 propyyliasetyyliamino)asetonyylifosforaanan tilalla käytetään 41,8 g
 (0,082 moolia) trifenyyl-(N-propyylibentsyylioksikarbonyyliamino)-
 asetonifosforaania, saadaan 35,9 g (63 %) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksa-
 hydro-2-okso-4 β -[3-okso-4-(N-propyylibentsyylioksikarbonyyliamino)-
 trans-butenyyli]-5 α -(4-fenylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaa-
 nia.

R_f = 0,3 (petrolieetteri/etyyliasetatti 1:1) ja 0,85 (etyyliasetatti)

NMR (CDCl_3): δ = 7,4-8,3 (m, 14H, aromaattisia protoneja, 6,15-7,2
 (d+dd, 2H, trans-olefiiniprotoneja, J = 36 Hz), 5,0-5,5 (m, 4H,
 5 β - ja 6a β -protoni ja bentsyyli- CH_2), 4,25 (s, 2H, COCH_2N), 3,3
 (t, 2H, NCH_2 , J = 7 Hz), 0,9 (t, 3H, alifaattisia metyyliprotoneja).

Esimerkki IX

Noudatetaan esimerkin III menettelyä, mutta (-)-3,3a β ,4,5,6,-6a β -heksahydro-4- β - $\bar{L}$ 3-okso-4-(N-propyyliasetyyliamino)-1-transbutenyyl- $\bar{L}$ 5 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-2-okso-2H-syklopenta $\bar{L}$ $\bar{L}$ -furaanin tilalla käytetään 5,7 g (0,01 moolia) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β - $\bar{L}$ 3-okso-4-(N-propyylibentsyylioksikarbonyyliamino)-1-trans-butenyyl- $\bar{L}$ 5 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta $\bar{L}$ $\bar{L}$ -furaania. Näin saadaan 4,4 g (76,5 %) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β - $\bar{L}$ (3S)-3-hydroksi-4-(N-propyylibentsyylioksikarbonyyliamino)-1-trans-1-butenyyl- $\bar{L}$ 5 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta $\bar{L}$ $\bar{L}$ -furaania. R_f = 0,39 (etyyliasetatti/petrolieetteri 3:2), kaavan (IX) mukaisen yhdisteen, jolla on (R)-konfiguraatio, R_f = 0,31 (etyyliasetatti/petrolieetteri 3:2).

NMR (CDCl₃): δ = 7,3-8,2 (m, 14H, aromaattisia protoneja), 5,7 (m, 2H, olefiiniprotoneja), 4,9-5,45 (m, 4H, 5 β - ja 6a β - ja bentsyyli-CH₂-protoneja), 4,35 (m, 1H, CHOH), 3-3,5 (m, 4H, CH₂N).

Esimerkki X

Kun noudatetaan, esimerkin V menettelyä, mutta (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-5 α -hydroksi-4 β - $\bar{L}$ (3S)-3-hydroksi-4-(N-propyyliasetyyliamino)-trans-1-butenyyl-2H-syklopenta $\bar{L}$ $\bar{L}$ -furaanin tilalla käytetään 3,0 g (0,01 moolia) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-5 α -hydroksi-4 β - $\bar{L}$ (3S)-3-hydroksi-4-(N-propyylibentsyylioksikarbonyyliamino)trans-1-butenyyl-2H-syklopenta $\bar{L}$ $\bar{L}$ -furaania, saadaan 2,9 g (97 %) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2,5 α -dihydroksi-4 β - $\bar{L}$ (3S)-3-hydroksi-4-(N-propyylibentsyylioksikarbonyyliamino)-trans-1-butenyyl-2H-syklopenta $\bar{L}$ $\bar{L}$ -furaania.

R_f = 0,09 (etyyliasetatti/petrolieetteri 2:1).

NMR (CDCl₃): δ = 5,75 (m, 3H, olefiiniprotoneja + OCHO-protoneja), 5,2 (s, 2H, bentsyylin CH₂-protoneja), 4,25-4,8 (m, 3H, 5 β -, 6a β - ja allyylin CHOH-protoni), 3-3,5 (m, 4H, CH₂N).

Esimerkki XI

Samalla tavalla kuin esimerkissä I selostettiin, mutta käyttäen N-propyyli-trifluoriasetamidia lähtöaineena N-propyyliasetamidin asemesta, saadaan trifenyyl-(N-propyyli-trifluoriasetyyliamino)-asetonyyli-fosforaani.

Luonteenomiaset tunnusarvot:

Sp. 166-167°C

IR_{max} (KBr): 1740, 1545, 738, 705, 700 cm⁻¹.
 NMR (CDCl₃): δ = 7,2-7,8 (m, 15H aromaattinen)
 3,55-4,30 (kompl. 3H, PCH + COCH₂N).
 3,65 (t, 2H, NCH₂), 0,9 (t, 3H, CH₂CH₃).

Esimerkki XII

Samalla tavalla kuin esimerkissä I selostettiin, mutta käyttäen lähtöaineena N-propyylinitrofenyyliuretaania N-propyyliasetamidin asemesta, saadaan trifenyyli-(N-propyyli-p-nitrofenoksykarbonyyliamino)-asetonyyli-fosforaani.

Luonteenomaiset tunnusarvot:

Sp. 130-131°C.

IR_{max} (KBr): 1715, 1510, 1225, 1100, 740, 710, 700 cm⁻¹.
 NMR (CDCl₃): δ = 7-8,2 (m, 19H, aromaattisia protoneja),
 3,85-4,9 (m, 3H, PCH + COCH₂N).

Esimerkki XIII

Samalla tavalla kuin esimerkissä II selostettiin, mutta käyttäen lähtöaineena trifenyyli-(N-propyyli-trifluoriasetyyliamino)-asetonyyli-fosforaania trifenyyli-(N-propyyli-asetyyliamino)-asetonyyli-fosforaanin asemesta, saadaan (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β - Δ^3 -okso-5-(N-propyyli-trifluoriasetyyliamino)-1-transbutenyyl-7-5 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaani.

Luonteenomaiset tunnusarvot:

R_f: 0,36 (5 % metanoli : etyyliasetatti)

NMR (CDCl₃): δ = 7,3-8,2 (m, 9H, aromaattisia protoneja)
 6,1-7,1 (d + dd, 2H, trans-olefiiniprotoneja), 5,0-5,5 (m, 2H, 5 β ja 6a β -protoneja), 4,3 (s, 2H, -COCH₂N), 3,2 (t, 2H, NCH₂).

Esimerkki XIV

Samalla tavalla kuin esimerkissä VIII selostettiin, mutta käyttäen lähtöaineena trifenyyli-(N-propyyli-p-nitrofenyylioksykarbonyyliamino)-asetonyyli-fosforaania trifenyyli-(N-propyyli-bentsoyylioksi-karbonyyliamino)-asetonyyli-fosforaanin asemesta saadaan (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β - Δ^3 -okso-4-(N-propyyli-p-nitrofenoksykarbonyyliamino)-1-trans-butenyyl-7-5 α -(4-fenyyli-bentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaani.

Luonteenomaiset tunnusarvot:

R_f: 0,16 (petrolieetteri:etyyliasetatti 1:1) 0,45 (etyyliasetatti),
 NMR (CDCl₃): δ = 7,4-8,6 (m, 13H, aromaattisia protoneja)

6,2-7,2 (d + dd, 2H, trans-olefiiniprotoneja),
5,1-5,7 (5 β ja 6a β -protoneja), 4,4 (s, 2H, COCH₂N).

Esimerkki XV

Samalla tavalla kuin esimerkissä III selostettiin, mutta käyttäen lähtöaineena (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β - $\bar{\Delta}$ -okso-4-(N-propyyli-trifluoriasetyyliamino)-1-transbutenyyl-5 α -(4-fenyyli-bentsoyyl-oks-)-2H-syklopenta $\bar{\Delta}$ -furaania, saadaan (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β - $\bar{\Delta}$ (3S)-3-hydroksi-4-(N-propyyli-trifluoriasetyyliamino)-1-trans-butenyyl-5 α -(4-fenyyli-bentsoyyl-oks-)-2H-syklopenta $\bar{\Delta}$ -furaani.

Luonteenomaiset tunnusarvot:

R_f: 0,33 (5 % metanoli/etyyliasetatti).

Esimerkki XVI

Samalla tavalla kuin esimerkissä V selostettiin, mutta käyttäen lähtöaineena (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β - $\bar{\Delta}$ (3S)-3-hydroksi-4-(N-propyyli-trifluoriasetyyliamino)-1-trans-butenyyl-2H-syklopenta $\bar{\Delta}$ -furaania saadaan (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2,5 α -dihydroksidi-4 β - $\bar{\Delta}$ (3S)-3-hydroksi-4-(N-propyyli-trifluoriasetyyliamino)-1-trans-butenyyl-2H-syklopenta $\bar{\Delta}$ -furaani.

Luonteenomaiset tunnusarvot:

R_f: 0,14 (etyyliasetatti-etikkahappo 20:4).

Esimerkki XVII

4,25 g (0,01 moolia) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β - $\bar{\Delta}$ (3S)-3-hydroksi-4-(N-propyyliasetetyyliamino)-trans-1-butenyyl-5 α -hydroksi-2H-syklopenta $\bar{\Delta}$ -furaania liuotetaan 60 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisätään 1,70 g (0,025 moolia) imidatsolia ja sitten 2,26 g (0,015 moolia) dimetyyli-tert-butyylisilyylikloridia. Näin saatua homogeenista liuosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Liuos laimennetaan 500 ml:lla eetteriä ja ravistellaan 2 x 20 ml:n kanssa vettä, 2 x 30 ml:n kanssa 0,01 n kloorivetyhappoa ja 20 ml:n kanssa kyllästettyä natriumkloridi-liuosta. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5,525 g (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2-okso-4 β - $\bar{\Delta}$ (3S)-3-(dimetyyli-tert-butyylisilyylioksi)-4-(N-propyyliasetetyyliamidi)-trans-1-butenyyl-5 α -(dimetyyli-tert-butyylisilyylioksi)-2H-syklopenta $\bar{\Delta}$ -furaania.

Saanto: 97 %.

R_f : 0,12 (1:2 etyyliasetaatti-petrolieetteri)

NMR (CDCl_3): δ 5,6 (m, 2H, olefiiniprotoneja), 5,02 (m, 1H, OCH, "lacon"-protoneja), 3,1-3,5 (m, 4H, NCH_2), 2,11 (s, 3H, COCH_3), 0,86 (s, 2 x 9H, " $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ "), 0,04 (s, 2 x 6H, " $\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$ ").

Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 1

500 ml:n 4-kaulapyörökolviin, joka on varustettu magneettisekoittajalla, kaasuliitännällä, silikonokumitulpalla, vakuumiliitännällä ja hiotulla lasitulpalla, huuhdotaan argonilla ja lisätään 10,8 g (0,09 moolia) natriumhydridin 20 % parafiinisuspensiota. Sitten suspensioon injektoidaan 10 ml kuivaa petrolieetteriä. Seosta sekoitetaan magneettisekoittajalla, annetaan laskeutua ja öljymäinen petrolieetterifaasi imetään pois ruiskulla. Tämä menettely tehdään vielä kahdesti ja jäljelle jäänyt petrolieetteri poistetaan vakuumissa. Öljystä vapautettuun natriumhydridiin lisätään 150 ml kuivaa dimetyylisulfoksidia ja kolvi varustetaan lämpömittarilla ja dimetyylisulfosidilukolla, jonka läpi kaasu pääsee kupliimaan ja huuhdotaan argonilla. Sen jälkeen suspensio lämmitetään hitaasti 75°C :een öljyhauteella. 60°C :ssa alkaa koko ajan voimistuva vedyn vapautuminen, joka lakka noin 30 minuutin kuluessa. Saadaan vaalenkeltainen liuos, jota sekoitetaan 70 - 75°C :ssa noin 60 minuuttia, jäädytetään 15 - 20°C :een ja lisätään yhteensä 20 g (0,045 moolia) trifenyyl-(4-karboksi-butyyl)fofoniumbormidia neljässä erässä ja mitta-astia pestään 50 ml:lla kuivaa dimetyylisulfoksidia. Punainen väri on merkinä fosforaanin muodostuksesta. Liuosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ja sen jälkeen siihen lisätään liuos, jossa on 3,12 g (0,01 moolia) (-)-3,3a,4,5,6,6a,6b-heksahydro-2,5-dihydroksi-4- β -(3S)-3-hydroksi-4-(N-propyyliasetyyliamino)-trans-1-butenyyli-2H-syklopenta[b]furaania 100 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa. Ohutkerroskromatografinen analyysi osoittaa (reaktioseoksesta otettu näyte on hajoitettu etyyliasetaatilla ja natriumvetysulfaattilla), että reaktio on tapahtunut täydellisesti 18 tunnin kuluttua. Kaavan (XII) mukaisen yhdisteen R_f = 0,23 ja kaavan (XI) mukaisen yhdisteen R_f = 0,09 (etyyliasetaatti/etikahappo 20:4).

Reaktioseos kaadetaan seokseen, jossa on 400 ml 2M natriumvetysulfaattia, 100 ml jäävettä ja 150 ml etyyliasetaattia. Seosta ravis-

tellaan erotussuppilossa, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasia (pH=1) ravistellaan kuusi kertaa 100 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset faasit yhdistetään, jäädytetään ja pestään kolme kertaa 50 ml:lla natriumhydroksidiliuosta 0°C:ssa. Emäksiset uutteen yhdistetään, lisätään 100 ml etyyliasetaattia ja liuoksen pH säädetään arvoon 3 lisäämällä varovasti 2 M natriumvetysulfaattia 0°C:ssa. Kun orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, saadaan 3,7 epäpuhdasta tuotetta tummanruskeana öljynä. Epäpuhdas tuote kromatografoidaan 300 g:lla silikageeliä käyttäen eluenttina etyyliasetaatin ja etikkahapon seosta (20:4). Tuotteet, joiden $R_f = 0,62$ (metanoli/etyyliasetaatti/etikkahappo 5:20:4), kerätään yhteen. Saanto: 2,2 g (62,5 %).

Saadussa (+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyliasetyyliamino)-17,18,19,20 tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihapossa on epäpuhtautena hieman (N-asetyyli-7-atsa-PGF₂)etikkahappoa. Suoritetaan vielä pylväskromatografinen puhdistus (100 g silikageeliä, eluenttina asetoni). Pääjakeena saadaan 1,73 g (78 % kromatografoidusta epäpuhtaasta tuotteesta laskettuna) keltaista viskoosia öljyä.

$R_f = 0,62$ (metanoli/etyyliasetaatti/etikkahappo 5:20:4)

NMR (CDCl₃): $\delta = 5,6$ ja $5,4$ (m, 2H + 2H, trans- ja cis-olefiiniprotonit), $3,9$, $4,15$ ja $4,3$ (1-1m, 3H, 9-OCH, 11-OCH ja 15-allyyli OCH-protonit), keskenään vaihtuvia protoneja, $3,15$ - $3,6$ (m, 4H, NCH₂), $2,13$ (s, 3H, COCH₃), $0,95$ (t, 3H, CH₂CH₃, J = 7 Hz).

IR (nestefilmi): 3400, 1730, 1630, 1445, 1260, 1025, 960 cm⁻¹.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{20} = +19$ (± 2) (c = 1,2, tetrahydrofuraani).

Esimerkki 2

Kun noudatetaan esimerkin 1 menttelyä, mutta (-)-3,3a β ,4,5,-6,6a β -heksahydro-2,5 α -dihydroksi-4 β -[(S)-3-hydroksi-4-(N-propyyliasetyyliamino)-trans-1-butenyyli]-2H-syklopenta[b]-furaani korvataan 3,0 g:lla (0,01 moolia) (-)-3,3a β ,4,5,6,6a β -heksahydro-2,5 α -dihydroksi-4 β -[(3S)-3-hydroksi-4-(N-propyylibentsyylioksikarbonyyliamino)-1-trans-butenyyli]-2H-syklopenta[b]-furaania, saadaan 3,17 g (65 %) (+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyylibentsyylioksikarbonyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappoa.

$R_f = 0,28$ (bentseeni/dioksaani/etikkahappo 20:20:1)

NMR (CDCl₃): $\delta = 5,6$ ja $5,4$ (m, 2H + 2H, trans- ja cis-olefiiniprotonia), $5,15$ (s, 2H, bentsyylin CH₂-protoneja), $3,95$, $4,1$ ja $4,3$

(1-1m, 3H, 9-OCH, 11-OCH ja 15-allyylin OCH), 3-3,5 (m, 4H, CH₂N), 0,85 (t, 3H, pääteryhmän metyyli protonit).

Esimerkki 3

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 selostettiin, mutta käyttäen lähtöaineena (-)-3,3a β , 4,5,6,6a β -heksahydro-2,5 α -dihydroksi-4 β - [(3S)-3-hydroksi-4-(N-propyyli-trifluoriasetyyliamino)-1-trans-butenyyli]-2H-syklopenta[b]furaania saadaan (+)-9 α , 11 α , 15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyli-trifluoriasetyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienihappo.

Luonteenomaiset tunnusarvot:

R_f: 0,67 (metanoli-etyyliasetatti-etikkahappo 5:20:4).

Esimerkki 4

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 kuvattiin, käyttäen sopivia lähtöaineita, saadaan seuraavat yhdisteet, joilla on yleinen kaava (XII), jossa R₄ on vety:

(+)-9 α , 11 α , 15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyli-p-nitrofenoksi-karboonyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienihappo.

R_f: 0,21 (20:20:1 bentseeni-dioksaani-etikkahappo-seos)

NMR (CDCl₃): δ 7,4-8,1 (m, 4H, aromaattisia protoneja),

5,5 ja 5,7 (m, 2H + 2H, trans ja cis olefiiniprotoneja)

(+)-9 α , 11 α , 15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyli-p-kloorifenoksi-karboonyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienihappo.

R_f: 0,28 (20:20:1 bentseeni-dioksaani-etikkahappo-seos)

NMR (CDCl₃): δ 7,1-7,8 (m, 4H, aromaattisia protoneja)

5,4 ja 5,65 (m, 2H + 2H, trans ja cis olefiiniprotoneja)

3-3,45 (m, 4H, CH₂N).

(+)-9 α , 11 α , 15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyli-p-metoksifenoksi-karboonyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienihappo.

R_f: 0,31 (20:20:1 bentseeni-dioksaani-etikkahappo-seos)

NMR (CDCl₃): δ 7,1-7,7 (m, 4H, aromaattisia protoneja)

5,4 ja 5,65 (m, 2H + 2H, trans ja cis olefiiniprotoneja)

3,5 (s, 3H, OCH₃), 3-3,45 (m, 4H, CH₂N).

Esimerkki 5

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 selostettiin, käyttäen sopivia lähtöaineita, saadaan seuraavat yhdisteet, joilla on yleinen kaava (XII), jossa R₄ on suojaryhmä:

(+)-9 α -hydroksi-11 α , 15(S)-bis(dimetyyli-tert-butyylisilyylioksi)-16-(N-propyyliasetamidi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-

prostadieenihappo.

R_f : 0,81 (20:20:1 bentseeni-dioksaani-etikkahappo-seos)

NMR (CDCl_3): δ 5,6 ja 5,4 (m, 2H + 2H, cis ja trans olefiiniprotoneja) 3,10-3,16 (m, 4H, NCH_2), 2,15 (s, 3H, COCH_3), 0,86 (s, 2 x 9H, " $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ", 0,02 (s, 2 x 6H, " $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ").

(+)-9 α ,15(S)-bis(tetrahydropyranyylioksi)-16-(N-propyyliasetamidi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo.

R_f : 0,78 (20:20:1 bentseeni-dioksaani-etikkahappo-seos)

NMR (CDCl_3): δ 5,75-5,20 (m, 6H, cis ja trans olefiiniproteiineja ja 2 kpl OCHO -protoneja)

3,12-3,55 (m, 4H, NCH_2), 2,15 (s, 3H, COCH_3).

(+)-9 α ,15(S)-dihydroksi-11 α -(dimetyyli-tert-butyylisilyylioksi)-16-(N-propyyli-asetamidi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo.

R_f : 0,76 (20:20:1 bentseeni-dioksaani-etikkahappo-seos)

NMR (CDCl_3): δ 5,6 ja 5,4 (m, 2H + 2H, cis ja trans olefiiniprotoneja) 3,12-3,6 (m, 4H, NCH_2), 2,13 (s, 3H, COCH_3), 0,85 (s, 9H, " $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ") 0,03 (s, 6H, " $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ").

(+)-9 α ,15(S)-dihydroksi-11 α -tetrahydropyranyylioksi-16-(N-propyyliasetamidi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo.

R_f : 0,48 (20:20:1 bentseeni-dioksaani-etikkahappo-seos)

NMR (CDCl_3): δ 5,75-5,20 (m, 5H, 2 x 2 cis ja trans olefiiniprotoneja), 3,14-3,5 (m, 4H, NCH_2), 2,15 (s, 3H, COCH_3).

Edellä ja selityksen muissa osissa annetut R_f -arvot mitattiin piihappogeeli-levyillä No. "Art. 5719" typpiä "CD-Fertigplatten, Kieselgel 60 F_{254} ", valmistanut Merck.

Esimerkki 6

(+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyliasetyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo saatetaan reagoidaan mooliekvivalentin natriumvetykarbonaattia sisältävän vesipitoisen liuoksen kanssa ja saadaan (+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyliasetyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihapon natriumsuola 90 %:n saannolla.

R_f : 0,28 (metanoli-etyyliasetatti-etikkahappo, 5:20:4).

Esimerkki 7

(+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyli-trifluoriasetyyli-amino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo, joka on saatu esimerkin 3 mukaisesti, hydrolysoidaan bromivedyn ja jääetikan seoksella ja näin saatu (+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo saatetaan reagoimaan asetyylikloridin kanssa etikkahappoanhydridi-väliaineessa. Saadaan (+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyliasetyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo.

R_f: 0,62 (metanoli-etyyliasetatti-etikkahappo, 5:20:4).

Esimerkki 8

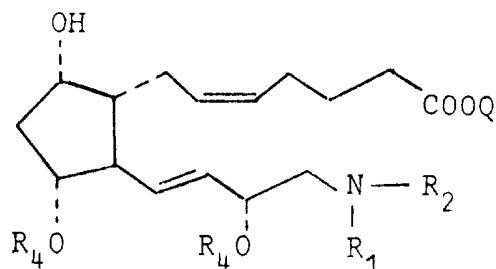
(+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyliasetyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo saatetaan reagoimaan 0°C:ssa metyleenikloridi-liuoksessa diatsometaanin kanssa. Reaktioseos haihdutetaan ja saadaan miltei lasketulla saannolla (+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyliasetyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo-metyyliesteriä.

R_f: 0,40 (metanoli-etyyliasetatti-etikkahappo, 5:20:4).

Esimerkki 9

Esimerkin 5 mukaisesti saatua (+)-9 α ,11 α ,15(S)-bis-(dimetyyli-tert-butyyilisilyylioksi)-16-(N-propyyliasetyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappoa käsitellään vesipitoisella etikkahapolla. Näin saatu (+)-9 α ,11 α ,15(S)-trihydroksi-16-(N-propyyliasetyyliamino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadieenihappo on samanlainen kuin esimerkin 7 mukaisesti saatu yhdiste.

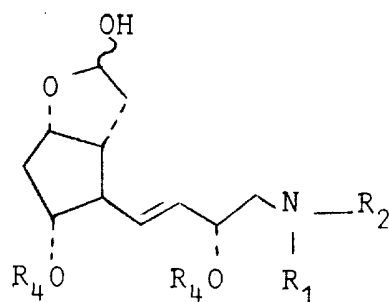
1. Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten optisesti aktiivisten tai raseemisten 17-atsa-PGF_{2α}-johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



XII

jossa R₁ on vety, alempi alkanoyyli, trihalogeenialkanoyyli, bent-syylioksikarbonyyli tai fenoksikarbonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu nitrolla, metoksilla tai kloorilla, R₂ on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, R₄ on vety tai suojaryhmä ja Q on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai farmaseuttisesti hyväksyttävä, ei toksinen kationi, t u n n e t t u siitä, että

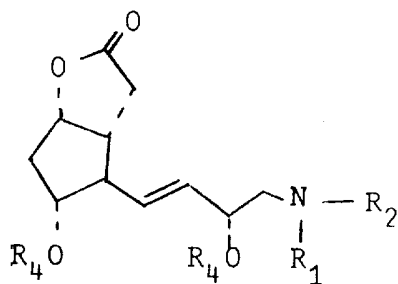
(a₁) yhdiste, jonka kaava on



XI

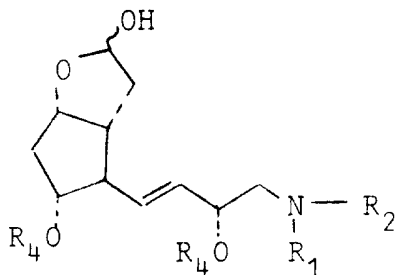
jossa R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R₄ on vety tai prostaglandiinikemiassa tavallisesti käytetty suojaryhmä, saatetaan reagoimaan trifenyyl-(4-karboksibutyyli)-fosfoniumsuolasta valmistetun fosforaanin kanssa, tai

(a₂) yhdiste, jonka kaava on



X

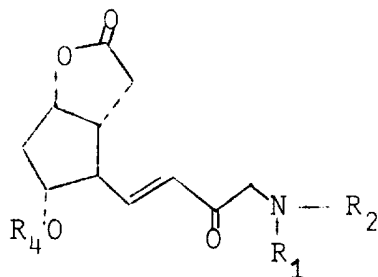
jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, pelkistetään kompleksisella metallihydridillä, minkä jälkeen saatu yhdiste, jonka kaava on



XI

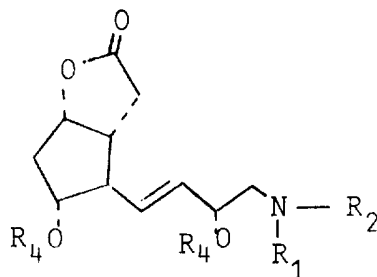
jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan trifenyyli-(4-karboksibutyyli)-fosfoniumsuolasta valmistetun fosforaanin kanssa, tai

(a₃) yhdiste, jonka kaava on



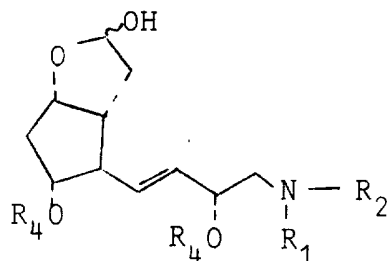
VIII

jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään kompleksisella boorihydridillä, minkä jälkeen saatu yhdiste, jonka kaava on



X

jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään kompleksisella metallihydridillä ja saatu yhdiste, jonka kaava on



XI

jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan trifenyyli-(4-karboksibutyyli)-fosfoniumsuolasta valmistetun fosforaanin kanssa;

ja haluttaessa

1) suojaryhmä R_4 poistetaan kaavan XII mukaisesta yhdisteestä, ja/tai

2) kaavan XII mukainen yhdiste, jossa R_1 on trihalogeeni-alkanoyyli, bentsyylioksikarbonyyli tai fenoksikarbonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu nitrolla, metoksilla tai kloorilla, muutetaan kaavan XII mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on vety, hydrolysoimalla happamassa väliaineessa, ja/tai

3) kaavan XII mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety, muutetaan kaavan XII mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on alempi alkanoyyli liittämällä molekyyliin alempi-alkanoyyliryhmä, ja/tai

4) kaavan XII mukainen yhdiste, jossa Q on vety, muutetaan kaavan XII mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Q on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja/tai

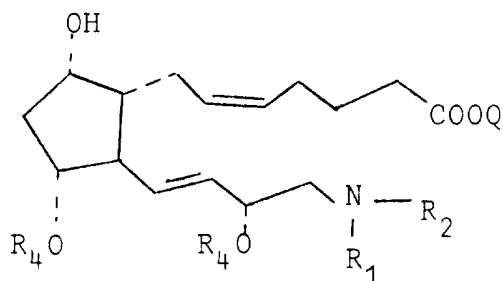
5) kaavan XII mukainen yhdiste, jossa Q on vety, muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi, ei-toksiseksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineina käytetään kaavojen (VIII), (X) ja (XI) mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 on sellainen suojaryhmä, joka on stabiili alkalien suhteen, mutta poistuu helposti happamassa väliaineessa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineina käytetään kaavojen (VIII), (X) ja (XI) mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 on tetrahydropyranyyliryhmä tai trialkyylisilyyliryhmä.

Patentkrav

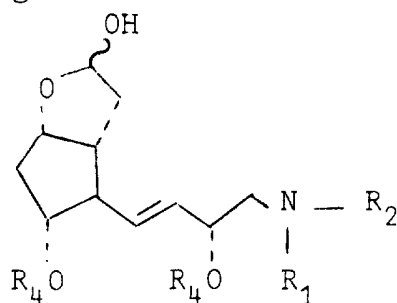
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara optiskt aktiva och racemiska 17-atsa-PGF_{2α}-derivat med formeln



XII

där R_1 är väte, lägre alkanoyl, trihalogenalkanoyl, bensyloxikarbo-
nyl eller en fenoxikarbonylgrupp, som kan vara substituerad med
nitro, metoxi eller klor, R_2 är alkyl med 1-4 kolatomer, R_4 är väte
eller en skyddsgrupp och Q är väte, alkyl med 1-4 kolatomer eller
en farmaceutiskt godtagbar, icke-toxisk katjon, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att

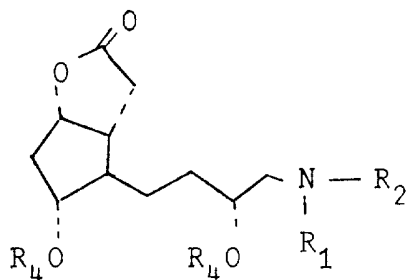
(a₁) en förening med formeln



XI

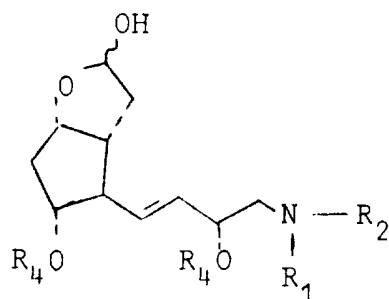
där R_1 och R_2 betecknar samma som ovan och R_4 är väte eller en inom
prostaglandinkemin vanligen använd skyddsgrupp, omsätts med ett från
trifenyl-(4-karboxibutyl)-fosfoniumsalt framställt fosforan, eller

(a₂) en förening med formeln



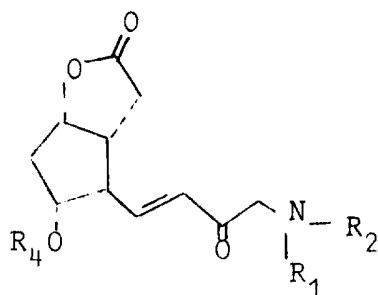
X

där R_1 , R_2 och R_4 betecknar samma som ovan, reduceras med en komplex metallhydrid, varefter den erhållna, föreningen med formeln



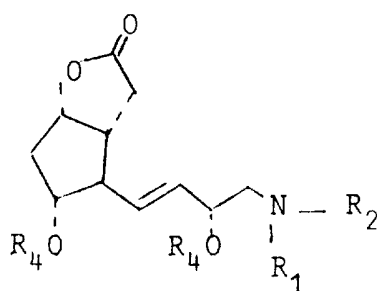
XI

där R_1 , R_2 och R_4 betecknar samma som ovan, omsätts med ett från tri-fenyl-(4-karboxibutyl)-fosfoniumsalt framställt fosforan, eller
(a₃) en förening med formeln



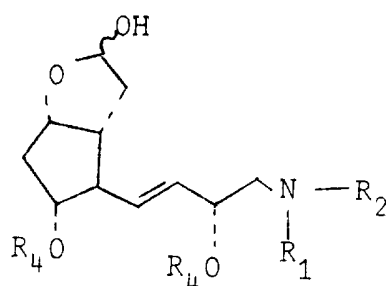
VIII

där R_1 , R_2 och R_4 betecknar samma som ovan, reduceras med en komplex borhydrid, varefter den erhållna föreningen med formeln



X

där R_1 , R_2 och R_4 betecknar samma som ovan, reduceras med en komplex metallhydrid och den erhållna föreningen med formeln



XI

där R_1 , R_2 och R_4 betecknar samma som ovan, omsätts med ett från tri-fenyl-(4-karboxibutyl)-fosfoniumsalt framställt fosforan;
och, om så önskas,

- 1) avlägsnas skyddsgruppen R_4 från föreningen med formeln XII, och/eller
- 2) omvandlas en förening med formeln XII, där R_1 är trihalogen-alkanoyl, bensyloxikarbonyl eller en fenoxikarbonylgrupp, som kan vara substituerad med nitro, metoxi eller klor, till en förening med formeln XII, där R_1 är väte, genom hydrolys i surt medium, och/eller
- 3) omvandlas en förening med formeln XII, där R_1 är väte, till en förening med formeln XII, där R_1 är lägre alkanoyl, genom att till molekylen koppla en lägre-alkanoylgrupp, och/eller
- 4) omvandlas en förening med formeln XII, där Q är väte, till en förening med formeln XII, där Q är alkyl med 1-4 kolatomer, och/eller,
- 5) omvandlas en förening med formeln XII, där Q är väte, till ett farmaceutiskt godtagbart icke-toxiskt salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som utgångsämnen använder föreningar med formlerna VIII, X och XI, där R_4 är en sådan skyddsgrupp, som är stabil beträffande alkali, men avgår lätt i ett surt medium.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som utgångsämnen använder föreningar med formlerna VIII, X och XI, där R_4 är en tetrahydropyranylgrupp eller en trialkylsilylgrupp.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Suomi-Finland(FI) 63 221 (C 07 C 177/00).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Japani-Japan(JP) 76 125 046, ref CA vol 87 22541a.