

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821042 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821042

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07C177/00

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **24.03.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.03.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.09.1982**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

25.03.1981 US 06/247,453

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • G.D. Searle & Co, P.O. Box 1045, Skokie, Illinois, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Collins, Paul W., Deerfield, IL 60015, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

-dieeni-prostaanihappojohdannaiset.

-dien- prostansyraderivat.

27

perusanalyysi koostuu?
tallennettu numero
s. 36

s. 9 ja 36 -

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten α -dieeni-prostaani-
happojohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för fram-
ställning av farmakologiskt aktiva α -dien-prostansyraderivat

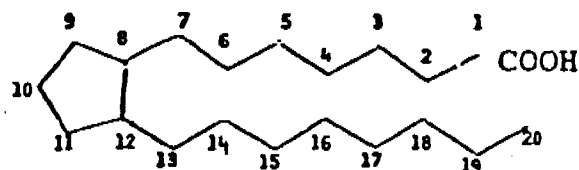
Keksinnön kohteena ovat tietyt uudet orgaaniset yhdis-
teet. Erityisesti ovat tämän keksinnön kohteena tietyt uudet
5 prostaanihappojohdannaiset joiden kaava I on esitetty jälem-
pänä.

Keksinnön mukaisilla uusilla yhdisteillä on arvokkaita
farmakologisia ominaisuuksia, joista esimerkkinä mainittakoon
10 niiden kyky estää erityistä kiihoittavien aineiden, kuten his-
tamiinin ja pentagastriinin stimuloimaa gastrista eritystä.
Näillä yhdisteillä on lisäksi huomattava kyky suojata maha-
limakalvoja, esim. etanolin ja aspiriinin vahingollisia vai-
kutuksia vastaan. Tätä vaikutusta on kutsuttu sytosuojaukseksi
15 (vrt. A. Robert et al., Gastroenterology 77, 433 (1979)).
Näillä yhdisteillä on myös se yllättävä etu, että niiltä
puuttuvat läheisten yhdisteiden osoittamat voimakkaat sivu-
vaikutukset, kuten ripulia ja kohtua stimuloiva aktiviteetti.
Gastrista eritystä estävä aktiviteetti määritetään standardi-
20 laboratoriokeinoin.

Gastrista eritystä estäviä aineita voidaan käyttää sai-
rauksien, kuten vatsahapon liikaerityksen ja peptisen haavau-
man hoitoon. On olemassa lukuisia näiden sairastilojen hoita-
miseksi tarkoitettuja menetelmiä, kuten happoa neutraloivien
25 lääkkeiden, antimuskariinilääkkeiden, H_2 -reseptorisalpaajien
ja prostaglandiinien (PGE) käyttö, Goodman ja Gilman, 6. pai-
nos, 1980, s. 997, 632, 995-997 ja 678.

PGE-analogit aiheuttavat kaikki tunnetusti sivuvaikutuk-
sia, eritoten ripulia. Näiden yhdisteiden kyky hillitä gast-
30 rista eritystä on kuitenkin hyvin dokumentoitu.

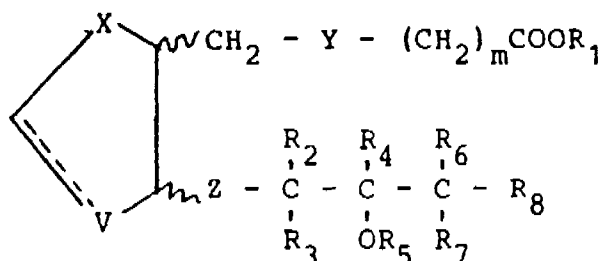
Prostaanihappo on hyvin tunnettu ja sen rakenne ja nu-
merointitapa on esitetty kaavassa II



II

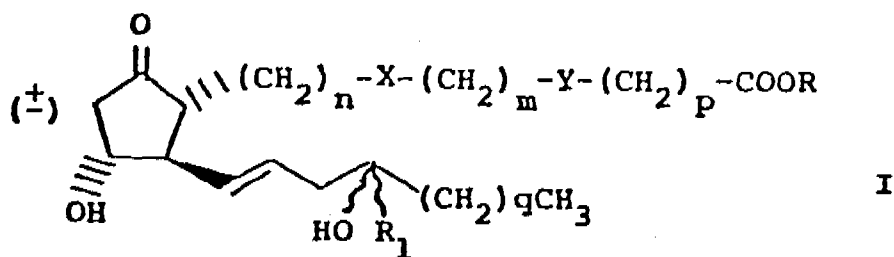
Yhdisteet ovat erityisesti nisäkkäiden kudoksista saatavan PGE₁n johdannaisia. Prostaglandiinien taustatietojen suhteen viitataan esimerkiksi julkaisuun Bergström et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968), ja läheisten yhdisteiden suhteen viitataan julkaisuun Pace-Asciak et al., Biochem. 10, 3657 (1971).

Farmakologisesti aktiiviset prostaanihappojohdannaiset ovat hyvin tunnetut, kuten edellä mainittiin, lukuisiin erilaisiin käyttötarkoituksiin. Niinpä tunnetaan prostaglandiinanalogeja, joilla on dieeninen tyydyttymättömyys karboksyylihapposivuketjussa, mutta keksinnön mukaisista yhdisteistä poiketen hydroksiryhmä toisen sivuketjun 15-asemassa. US-patentissa 3,965,143 taas on kuvattu tiettyjä 16-hapetettuja prostaanihappojohdannaisia, joilla on gastrista eritystä estäviä ominaisuuksia. Näiden yhdisteiden kaava on



US-patentista tunnettujen yhdisteiden ylemmässä sivuketjussa voi - tämän hakemuksen mukaisista yhdisteistä poiketen - vaihtoehtona olla vain yksi vinyleeniryhmä. Tunnettujen yhdisteiden syklisten ryhmien määrittely on myös laajempi.

Tämä keksintö koskee siten yhdisteitä, joiden kaava I on



jossa n on kokonaisluku 1-3, m on kokonaisluku 0-2, p on kokonaisluku 0 tai 1, edellyttäen, että $m + p$ ovat 0-2, jolloin m ja p ovat joko samanlaisia tai erilaisia, q on kokonaisluku 2-4, X ja Y ovat cis- tai trans-vinyleeni, ja ovat samanlaisia tai erilaisia, ja jossa R on

- (a) vety
- (b) 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli,

ja jossa R_1 on

- (a) vety
- (b) 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli,
- (c) vinyyli,
- (d) $-CF_3$, ja

jossa (+) tarkoittaa kaavan I rakennetta, sen peilikuvarakennetta tai rasemaattiseosta, edellyttäen ettei lukujen n , m ja p summa ylitä lukua 3, ja edellyttäen, että Y on aina trans-vinyleeni, kun p on 0.

Esimerkkejä 1-6 hiiliatomia sisältävästä alkyylistä ovat metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli ja heksyyli ja sen isomeerimuodot.

Keksinnön kohteena ovat myös yksittäiset stereoisomeerit sekä isomeerien seos, jolloin α - ja β -isomeeriseos on kaikissa kaavoissa merkitty aaltoviivoin.

α -konfiguraatiot on edelleen merkitty katkoviivalla ja β -konfiguraatiot paksulla viivalla kaikissa kaavoissa.

Gastrista erityistä estävän aktiviteetin määrittämiseksi käytetty erikoiskoe on seuraavanlainen:

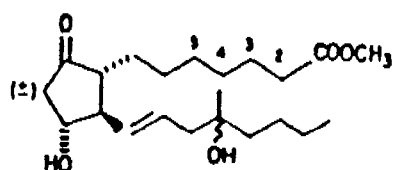
Täysikasvuiset Beagle-naaraskoirat, joiden paino on 13-20 kg, varustetaan Heidenhein pohjukka-pusseilla joista hermot on poistettu. Eläinten annetaan toipua ainakin 4 viikkoa leikkauksen jälkeen, mikä jälkeen niiden annetaan paastota

noin 20 tuntia, ne sijoitetaan Pavlov'in kehikkoihin ja niille annetaan laskimonsisäisenä infuusiona suolaliuosta. Pussiin eritetyt eritteet kerätään joka 15. minuutti ja niiden tilavuus ja kokonaisaktiiviteetti määritetään titraamalla 0,1 N natriumhydroksidilla pH-arvoon 7. 30 minuutin peruserityksen jälkeen koirille annetaan infuusiona histamiini-dihydrokloridin suolaliuosta 1,0 mg/h:n annoksena. Infuusiotilavuus pidetään arvossa noin 13 ml/h. Gastrinen erityys saavuttaa tasaisen arvon noin tunnin kuluttua histamiini-infusion aloittamisen jälkeen, minkä ajanjakson jälkeen etanoliseen iso-osmoottiseen fosfaattipuskuriin liuotettu koeyhdiste annetaan yhdellä ainoalla laskimonsisäisellä injeksiolla. Määritetään eritystä estävien vaikutusten kesto aika sekä mahdolliset sivuvaikutukset. Yhdistettä pidetään aktiivisena mikäli koeyhdistekäsittely aikaansaaa erityysparametrien statistisesti merkittävän estymisen.

Erään keksinnön mukaisen yhdisteen ylivoimaisuus US-patentista 3,965,143 tunnettuihin yhdisteisiin nähden on myös osoitettu kokein, jotka on selitetty täydentävästi julkaisussa Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol. 29, No. 7, s. 1195 ff.

Tutkittiin yhdisteiden gastrista eritystä estävää aktiiviteettia histamiini-stimuloituissa Heidenheim Pouch (HP) koirissa, annoksen ollessa 1,0 µg/kg iv. Yhdisteet 1 ja 2 ovat vertailuyhdisteitä (US-patentti 3 965 143).

5



Yhd. no	Rakenne	Kokonaishappotuoton esto
1	tyyd.	79
2	C ₄ -C ₅ cis	92
3	C ₂ -C ₃ trans-C ₅ -C ₆ cis	0
4	C ₂ -C ₃ trans-C ₅ -C ₆ trans	68
5	C ₃ -C ₄ cis/trans-C ₅ -C ₆ cis	83
6	C ₃ -C ₄ trans-C ₅ -C ₆ trans	21
7	C ₃ -C ₄ cis-C ₅ -C ₆ trans	96
8	C ₂ -C ₃ trans-C ₄ -C ₅ cis	41
9	C ₂ -C ₃ trans-C ₄ -C ₅ trans	53

Taulukon yhdiste 5 vastaa esimerkin 11 mukaista yhdistettä ja sillä on verrattavissa olevat aktiviteetit vertailuyhdisteisiin 1 ja 2 nähden. Yhdisteen 5 korkean iv-aktiivisuuden ansiosta suoritettiin myös kokeita joissa verrattiin tämän yhdisteen gastrista eritystä estävää aktiviteettia myös oraalisesti sekä ripulivaikutusta yhdisteiden 1 ja 2 vastaaviin ominaisuuksiin. Käytettiin histamiini-stimuloituja gastrisia fistula-koiria (4-12 kussakin kokeessa). ED₅₀-arvot määritettiin annos-vaste-käyristä, jotka edustivat kokonaishappotuoton estoprosenttia kolmessa annoksessa. Saatiin seuraavat tulokset.

yhd.	gastr.	suht.	ripuli	akt.suhde
	erit.esto	erit.esto	vaik.	ED ₅₀ rip./
		95% varm.rajat	rotta	ED ₅₀ erit.est.
2	0,05	1,0	62	1240
5	0,08	0,31-1,27	570	7125
1	0,28	0,08-0,33	366	1307

Yhdisteen 5 intragastrinen antisekretorinen aktiviteetti oli lähes sama kuin yhdisteen 2 ja noin 3 kertaa parempi

kuin yhdisteen 1. Yhdisteen 5 ripulia aiheuttava aktiviteetti on erittäin pieni ollen hieman pienempi kuin yhdisteen 1 ja noin 9 kertaa pienempi kuin yhdisteen 2. Viimeisen sarakkeen aktiivisuusarvot osoittavat selvästi, että keksinnön mukainen yhdiste 5 on huomattavasti paljon selektiivisempi kuin sekä yhdiste 1 tai 2.

Gastrista erityistä estävän aktiviteettinsa ansiosta kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia ihmisissä ja eläimissä esiintyvien oireiden käsittelymiseksi. Keskivertolääkäri tai -eläinlääkäri pystyy helposti identifioimaan oireita osoittavan yksilön. Valitusta annostustavasta riippumatta keksinnön mukaisista yhdisteistä muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttäviä annosmuotoja farmaseuttisesta tekniikasta tunnettujen tavanomaisten menetelmien mukaisesti.

Yhdisteet voidaan antaa oraalisina yksikköannosmuotoina, kuten tabletteina, pillereinä, jauheina tai rakeina. Ne voidaan antaa myös rektaalisesti, vaginaalisesti esim. suppositorioiden tai puikkojen muodossa; ne voidaan antaa myös silmätippojen muodossa, interparenteraalisesti, subkutaanisesti tai lihakseen, käyttäen farmaseuttisesta tekniikasta tunnettuja muotoja. Edullinen annostustapa on yleensä oraalinen.

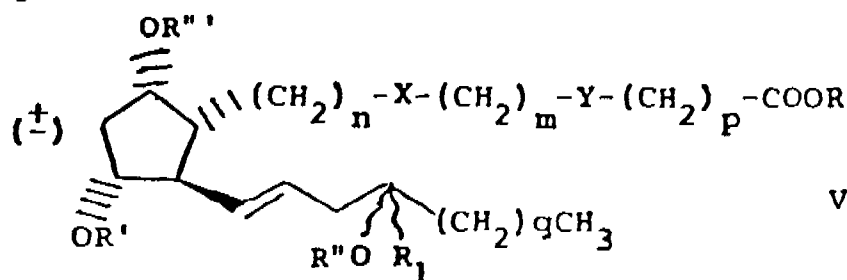
Hoitoon käytetään tehokasta, mutta ei-toksista määrää yhdistettä. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden annostus oireiden estämiseksi tai käsittelymiseksi riippuu eri tekijöistä, kuten nisäkkään lajista, iästä, painosta, sukupuolesta ja lääkinällisessä tilasta, oireiden vakavuusasteesta, annostustavasta ja käytetystä yhdisteestä. Keskivertolääkäri tai eläinlääkäri pystyy helposti määrittämään gastrista erityistä estävän aineen tehokkaan annoksen sairastilan estämiseksi tai sen kehittymisen pysäyttämiseksi. Näin meneteltäessä lääkäri tai eläinlääkäri voi alkuun käyttää verraten alhaisia annoksia, ja sen jälkeen lisätä annosta kunnes maksimaalinen vaikutus on saavutettu.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden alkuannokset ovat yleensä alueella 0,1 $\mu\text{g/kg}$ - ainakin 4 $\mu\text{g/kg}$ oraalisesti. Käy-

tettäessä muita annostustapoja annetaan ekvivalenttiansioja.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa myös farmakologisesti hyväksyttävien alkalimetallisuoloina muodossa, kuten litium-, natrium- ja kaliumsuoloina ja vastaavina. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa myös sopivassa hydratoitussa muodossa.

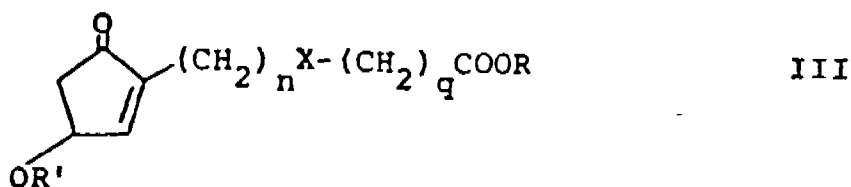
Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että yhdiste, jonka kaava on



jossa n , m , p , q ja R tarkoittavat samaa kuin edellä ja R' , R'' ja R''' ovat suojaryhmiä, hydrolysoidaan selektiivisesti suojaryhmien R'' ja R''' poistamiseksi ja hapetetaan syklo-pentaanirenkaan 5-hydroksiryhmän muuttamiseksi vastaavaksi 5-okso-ryhmäksi, ja poistetaan suojaryhmä R' , ja

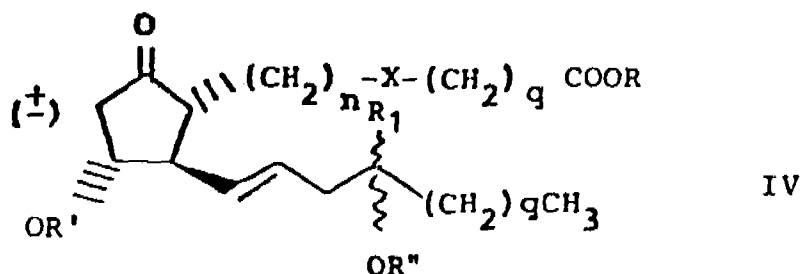
haluttaessa erotetaan menetelmän mukaisesti saatu isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi, ja/tai saatu ester muuttetaan vapaaksi hapoksi, tai saatu vapaa happo esteriksi ja/tai saatu kaavan I mukainen yhdiste muuttetaan farmaseut-tisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Keksinnön erään sovellutusmuodon mukaan valmistetaan yhdisteet siten, että yhdiste, jonka kaava III on

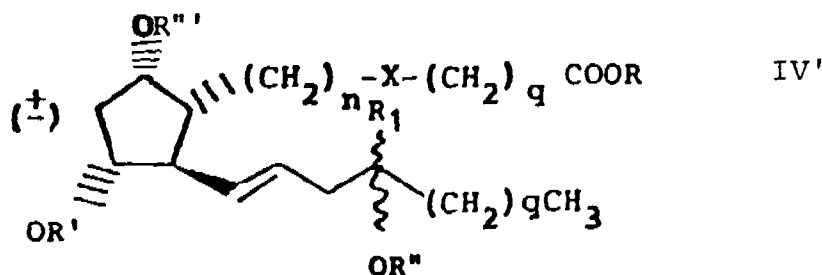


jossa n , R ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, R' on suoja-ryhmä, ja q on kokonaisluku 2-4, ja jolloin $n + q$ on enintään 5, saatetaan reagoimaan kaavan I mukaisen yhdisteen syklo-pentaanirenkaan 2-aseman trans-vinyyli-sivuketjua vastaavan,

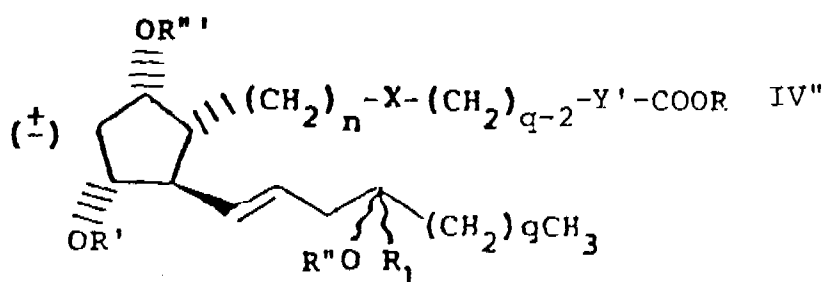
mahdollisesti stereoisomeerisesti erotetun organokupraatti-reagenssin kanssa yhdisteeksi, jonka kaava IV on



jossa R" tarkoittaa suojaryhmää, joka yhdiste pelkistetään stereoselektiivisesti ja suojataan vastaavan suojatun F₂^α-analogin valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa R''' tarkoittaa suojaryhmää, ja että näin saadun yhdisteen 1α-ketjuun liitetään toinen kaksoissidos muodostamalla fenyylliselenidijohdannainen yhdisteen 2-asemassa ja hapettamalla tämä 2,3-trans-kaksoissidoksen sisältävän yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa Y' on trans-vinyleenin, joka haluttaessa isomeroidaan vastaavan 3,4-trans- ja 3,4-cis-isomeeriseoksen valmistamiseksi, ja/tai haluttaessa isomeroidaan mahdollinen cis-kaksoissidos vastaavaksi trans-kaksoissidokseksi ja näin saatu yhdiste muutetaan halutuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi selektiivisesti hydrolysoimalla suojaryhmien R" ja R''' poistamiseksi ja hapettamalla syklopentaanirenkaan 5-hydroksiryhmä vastaavaksi 5-oksoryhmäksi, ja poistamalla suojaryhmä

R', ja

haluttaessa erotetaan menetelmän mukaisesti saatu isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi, ja/tai saatu esterimuutetaan vapaaksi hapoksi, tai saatu vapaa happo esteriksi ja/tai saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavan III mukaisissa yhdisteissä R' on suojaryhmänä erityisesti tri(alempialkyyli)silyyli, tetrahydropyranyyli tai tetrahydrofuranyyli, edullisesti tetrahydropyranyyli.

Yhdisteen III synteesi, jossa $n = 1$, X on cis-vinyleeni, q on 3 ja R on CH_3 , on selitetty julkaisussa P.W. Collins et al., J. Med. Chem. 20, 1152 (1977).

Muiden tässä keksinnössä käytettävien syklo-pent-1-eenialkeeniestereiden valmistusta on kuvattu esimerkeissä ja havainnollistettu oheen liitettyssä kaaviossa *sivulla 36*

Happipitoisen trans-vinyyli-sivuketjun liittäminen syklopentaanirenkaan 2-asemaan tapahtuu reaktiolla sopivan organokupraattireagenssin kanssa. Happipitoiset trans-vinyyli-sivuketjuryhmät valmistetaan vastaavista asetyleeneistä menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Pappo et al., julkaisussa Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids, s. 17-26 (1979). Esimerkissä 2 on selitetty trans-vinyyli-stannaani-lähtöaineen valmistus vastaavasta asetyleenistä.

Alemman sivuketjun liittämisen jälkeen saadut prostaglandiinit pelkistetään stereoselektiivisesti vastaaviksi F_2^α -analogeiksi ja suojataan sen jälkeen sopivasti tri(alempialkyyli)-silyyliryhmällä (esimerkit 4 ja 5).

Toisen kaksoissidoksen liittäminen tapahtuu muodostamalla fenyylliselenidijohdannainen prostaglandiinin 2-hiilessä, ja hapetetaan seleenioksidiksi joka helposti löhkeää muodostaen 2,3-trans-kaksoissidoksen (esimerkit 6 ja 7).

- 5 Tämä kaksoissidos voidaan isomeroida litium-isopropyylisykloheksyyliamidilla alhaisessa lämpötilassa 3,4-cis- ja 3,4-trans-isomeerien seoksen muodostamiseksi (esimerkki 10).

- Yhdisteen muuttaminen halutuksi 9-keto-yhdisteeksi tapahtuu hydrolysoimalla selektiivisesti 9-hiilen suojaryhmä ja hapettamalla vapautettu hydroksiryhmä vastaavaksi ketoniksi ja lopuksi poistetaan 11-hiilen suojaryhmä (esimerkit 8 ja 9).

3-4-hiiliatomien cis- ja trans-isomeerien seos voidaan erottaa korkea-paine-nestekromatografialla.

- 15 Käytettäessä erotettua alempaa sivuketjua muodostuu diastereoisomeerien seos. Tämä diastereoisomeerien seos voidaan sitten kromatografoida yksittäisten stereoisomeerien valmistamiseksi.

- Keksintö on kuvattu tarkemmin seuraavissa esimerkeissä. Esimerkit on tarkoitettu ainoastaan havainnollistamaan keksintöä mutta ei rajoittamaan sitä millään tavalla, koska monet muunnokset sekä aineiden että menetelmien suhteen ovat asiantuntijoille itsestään selviä tämän selityksen perusteella. Esimerkeissä, on lämpötilat annettu Celsius-asteina ($^{\circ}\text{C}$) ja ainemäärät grammoina ja millilitroina, ellei toisin ole mainittu.

Esimerkki 1:

Metyyli-7-(3(RS)-tetrahydropyran-2-yylioksi-5-oksosyklopent-1-eeni)-hept-5-cis-enoaatti

- 30 Liuokseen, jossa on 2,88 g metyyli-4-(3(RS)-hydroksi-5-oksosyklopent-1-eeni)-hept-5-cis-enoaattia 36 ml:ssa eetteriä, lisätään 50 mg p-tolueenisulfonihappoa ja 1,1 g dihydropyraania. Reaktioseoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa noin 24 tuntia, laimennetaan sitten eetterillä, pestään peräkkäin 5%:sella vesipitoisella kaliumkarbonaatilla ja vedel-
- 35

lä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen eluoimisaineena 25 % etyyliasetaattia heksaanissa otsikkoyhdisteen valmistamiseksi.

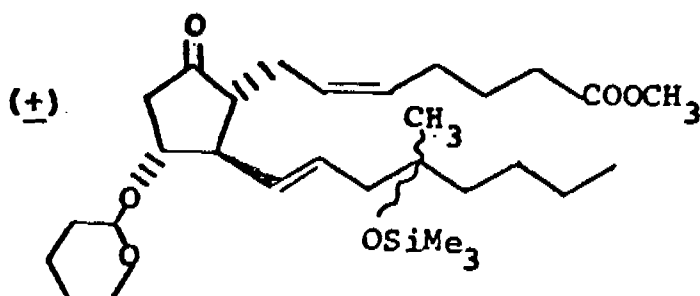
5 Esimerkki 2:

Trans-vinyylistannaani

2,12 g 4(RS)-trimetyylisiloksi-4-metyyli-1-oktyyniä ja 3,0 g tri-n-butyylitina-hydridiä sekoitetaan ja säteilytetään argonatmosfäärissä aurinkolampulla 0^o:ssa 2 tuntia ja sen-
10 jälkeen 55^o:ssa 2 tuntia. Saatua otsikkoyhdistettä käytetään suoraan esimerkissä 3.

Esimerkki 3:

Raseeminen metyyli-7-(3 α -tetrahydropyran-2-yylioksi-2 β -(4(RS)-4-trimetyylisilyylioksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-okso-
15 syklopentaani)-1 α -hept-5-cis-enoaatti



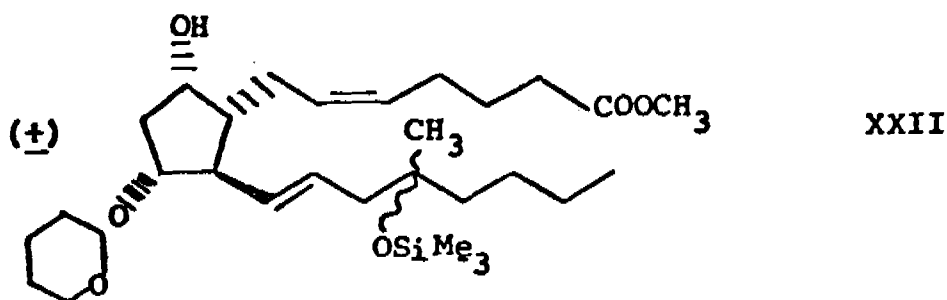
XXI

5 g esimerkin 2 trans-vinyylistannaanituotetta liuotetaan 15 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, jäädytetään -60^o:
een argonatmosfäärissä ja käsitellään 4,35 ml:lla 2,3-molaarisella n-butyyli-litiumin heksaaniliuosta. Tätä liuosta hämmennetään -60^o:ssa noin tunnin ajan ja käsitellään sitten
20 liuoksella, jossa on 1,31 g kupari-I-pentynilidiä ja 3,2 g heksametyyli-fosfori-triamidia 15 ml:ssa eetteriä. Tätä liuosta hämmennetään 15 minuuttia ja sen jälkeen lisätään tipoit-
tain 2 g esimerkin 1 tuotetta 15 ml:ssa eetteriä. Noin tunnin
25 kuluttua liuos kaadetaan eetterin ja 1N kloorivetyhapon seokseen. Eetterikerros erotetaan, pestään vedellä kahdesti, suodatetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen eluoimis-

aineena 15% etyyliasetaattia heksaanissa jolloin saadaan
otsikkotuote.

Esimerkki 4:

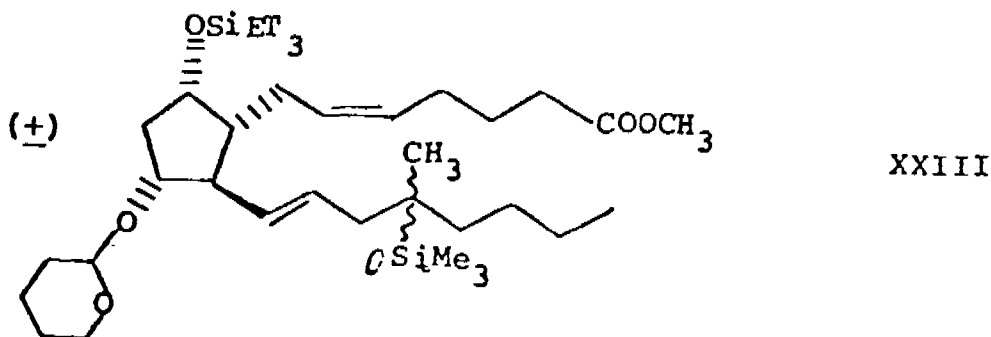
Raseeminen metyyli-7-(3 α -tetrahydropyran-2-yylioksi-2 β -(4(RS)-
4-trimetyyllisilyylioksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5 α -hyd-
roksisyklopentaani)-1 α -hept-5-cis-enoaatti



2,3 g esimerkin 3 tuotetta liuotetaan 40 ml:aan kuivaa
tetrahydrofuraania, jäädytetään -60^o:seen argonatmosfääris-
sä ja käsitellään tipoitain 9,2 ml:lla litium-perhydro-9-
b-borafenalyylihydridin 0,5 molaarista liuosta. Reaktioseos-
ta hämmennetään -60^o:ssa 30 minuuttia sen jälkeen kun lisäys
on päättynyt ja kaadetaan sitten eetterin ja veden seokseen.
Orgaaninen kerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan vedet-
tömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan alennetussa
paineessa. Jäännös kromatografoidaan piihappogeeelillä käyt-
tään eluoimisaineena 20% etyyliasetaattia heksaanissa jolloin
saadaan otsikkotuote.

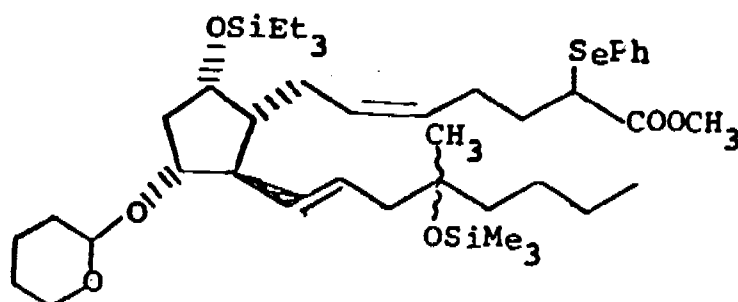
Esimerkki 5:

Raseeminen metyyli-7-(3 α -tetrahydropyran-2-yylioksi-2 β -(4(RS)-
4-trimetyyllisilyylioksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5 α -tri-
etyyllisilyylioksisyklopentaani)-1 α -hept-5-cis-enoaatti



1,2 g esimerkin 4 tuotetta liuotetaan 10 ml:aan dimetyyli-
formamidia ja käsitellään huoneen lämpötilassa 300 mg:lla
imidatsolia ja sen jälkeen 500 mg:lla trietyylikloorisilaania.
Reaktioseosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 10-15 minuut-
5 tia ja kaadetaan sitten eetterin ja veden seokseen. Orgaani-
nen kerros erotetaan, pestään vedellä kolme kertaa, kuiva-
taan vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan
alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan piihappo-
geelillä käyttäen eluoimisaineena 10 % etyyliasetaattia hek-
10 saanissa jolloin saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 6:



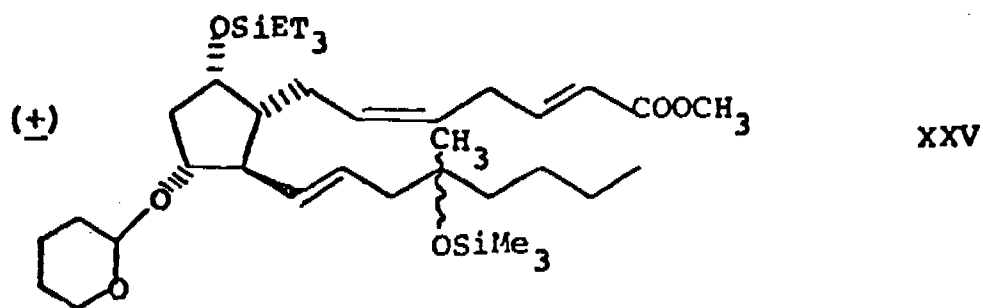
XXIV

Liuokseen, jossa on 169 mg isopropyylisykloheksyyliamii-
nia 3 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania -60° :ssa argonatmos-
fäärissä, lisätään 0,52 ml n-butyylim-litiumin 2,3-molaarista
15 heksaaniliuosta. Hämmennetään noin tunnin ajan, minkä jäl-
keen tätä liuosta käsitellään tipoittain tunnin sisällä
liuoksella, jossa on 650 mg esimerkin 5 tuotetta 3 ml:ssa
kuivaa tetrahydrofuraania. Hämmennetään vielä 15 minuuttia,
minkä jälkeen lisätään tipoittain liuos, jossa on 312 mg
20 difenyyli-diselenidia 1 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania.
15 minuuttia lisäyksen päätyttyä liuoksen lämpötilan anne-
taan nousta 0° :seen ja kaadetaan sitten eetterin ja veden
seokseen. Orgaaninen kerros pestään kahdesti vedellä, kui-
vataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poiste-
25 taan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan pii-

happogeelillä käyttäen 5% etyyliasetaattia heksaanissa eluoimisaineena jolloin saadaan otsikkotuote.

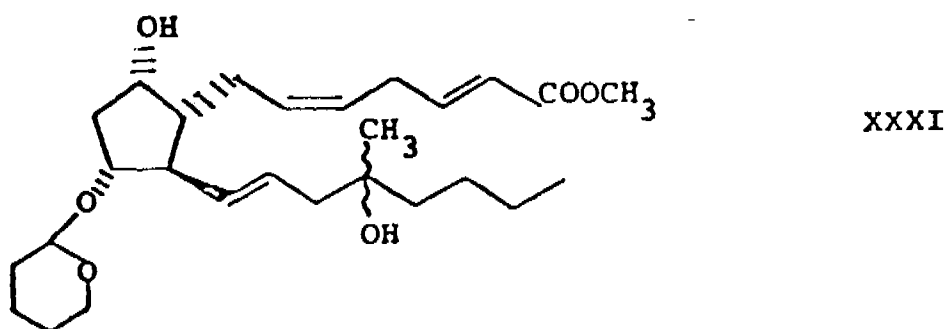
Esimerkki 7:

- 5 Raseeminen metyyli-7-(3 α -tetrahydropyran-2-yylioksi-2 β -(4 (RS)-4-trimetyylisilyylioksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5 α -trietyylisilyylioksi-syklopentaani)-1 α -hept-2-trans-5-cis-dienoaatti



- 10 Liuosta, jossa on 570 mg esimerkin 6 tuotetta 25 ml:ssa etanolia, käsitellään tipoittain samalla hämmentäen huoneen lämpötilassa liuoksella, jossa on 1,1 g kaliumperjodaattia 12 ml:ssa vettä ja 25 ml:ssa etanolia. Reaktioseosta hämmennetään 3 tuntia lisäyksen päätyttyä, minkä jälkeen se kaadetaan eetterin ja veden seokseen. Orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan.
- 15 Jäännös kromatografoidaan pihappogeelillä käyttäen eluoimisaineena 5% etyyliasetaattia heksaanissa, jolloin saadaan otsikkotuote.

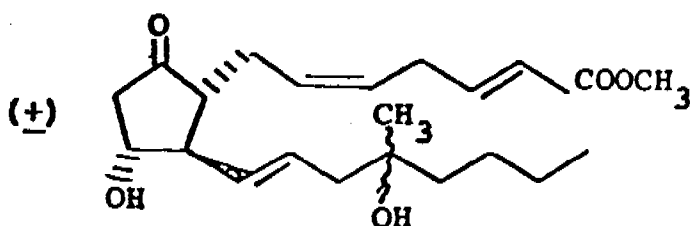
Esimerkki 8:



Liuosta, jossa on 470 mg esimerkin 7 tuotetta noin 5 ml:ssa etikkahapon, veden ja tetrahydrofuraanin 3:1:1-seosta, hämmennetään 15-20 minuuttia huoneen lämpötilassa ja kaadetaan sitten eetterin ja veden seokseen. Orgaaninen kerros erotetaan ja pestään vedellä kolme kertaa, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan. Saatua kaavan XXXI mukaista tuotetta käytetään suoraan esimerkissä 9.

Esimerkki 9:

Raseeminen metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-2-trans-5-cis-dienoaatti

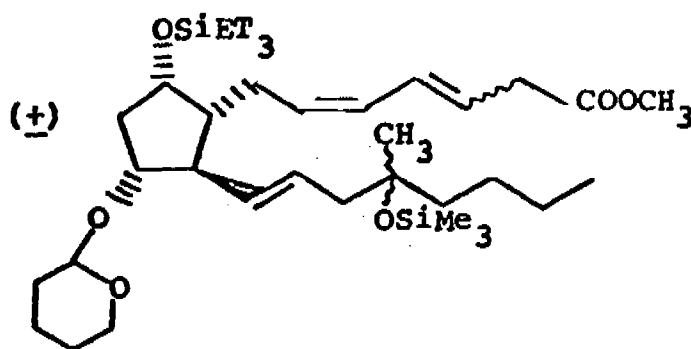


XXXII

Esimerkin 8 tuote liuotetaan noin 6 ml:aan metyleenikloridia ja käsitellään huoneen lämpötilassa samalla hämmentäen noin 150 mg:lla pyridinium-kloorikromaattia. Reaktioseosta hämmennetään tunnin ajan, ja se kaadetaan sitten eetterin ja veden seokseen. Orgaaninen kerros pestään kahdesti vedellä, suodatetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan. Jäännös liuotetaan etikkahapon, veden ja tetrahydrofuraanin 3:1:1-seokseen ja pidetään huoneen lämpötilassa 18-24 tuntia. Liuos laimennetaan eetterillä ja pestään 3-4 kertaa vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen eluoimisaineena 100% etyyliasetaattia, jolloin saadaan ot-sikkotuote. NMR-spektri (CDCl₃); H': δ 1,18, s, 16-CH₃; δ 3,73, s. metyyliesteri; δ 5,81, d, C-2; δ 6,92, d, C-3; J₂, 3=16HZ.

Esimerkki 10:

Raseeminen metyyli-7-(3 α -tetrahydropyran-2-yylioksi-2 β -(4(RS)-4-trimetyylisilyylioksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5 α -trietyylisilyylioksi-syklopentaani)-1 α -hept-3cis/trans-5-cis-dienoaatti

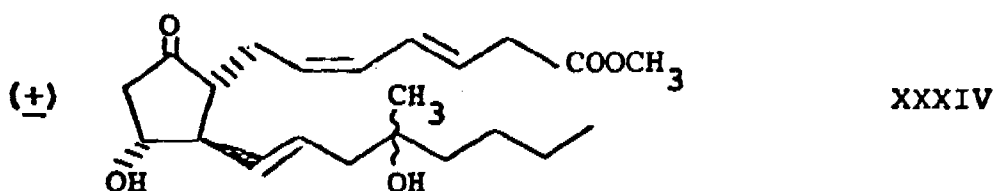


XXXIII

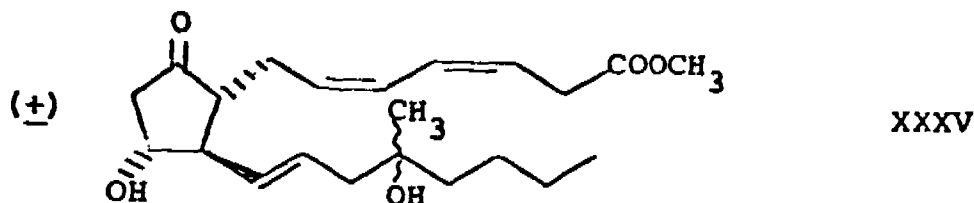
-30^o: seen liuokseen, jossa on 104 mg isopropyyliisikloheksyyliamiinia 4 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään 144 mg heksametyyli-fosfori-triamidia ja sen jälkeen 0,32 ml n-butyylilitiumin 2,3-molaarista heksaaniliuosta. Hämmennetään noin tunti -30^o:ssa, minkä jälkeen liuos jäähdytetään -60^o:seen ja siihen lisätään tipoitain tunnin sisällä liuos, jossa on 470 mg esimerkin 7 tuotetta 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Noin 15 minuuttia lisäyksen päätyttyä reaktioseos sammutetaan liuoksella jossa on 3 tippaa etikkahappoa 1 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseos kaadetaan eetterin ja veden seokseen. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan. Kromatografoimalla jäännös piihappogeelillä 10 % etyyliasettaattia heksaanissa eluoimisaineena antaa otsikkotuotteen.

20 Esimerkki 11:

Kun esimerkin 10 tuote substituoidaan esimerkkeihin 8 ja 9 saadaan raseemisen metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoaatin, jonka kaava on



ja raseemisen metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-3-cis-5-cis-dienoaatin, jonka kaava on



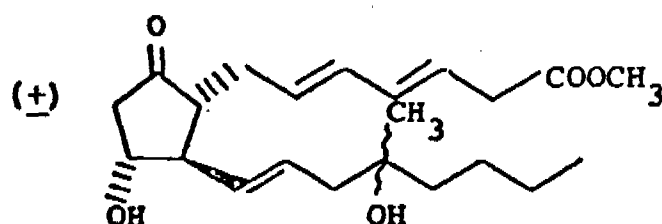
noin 1:1-seos. NMR (CDCl₃), H¹; δ 1,18, s, 16-CH₃; δ 3,20, t, C-2; δ 3,71, s, metyyliesteri; δ 5,2-6,6, m, olefiiniset protonit.

Esimerkki 12:

Saattamalla esimerkin 11 tuotteiden seos korkeapaine-nestekromatografialle alttiiksi käyttäen Lichrosorb Si 60-kolonnia sekä liikkuvaa faasia, joka koostuu 97%:sta 2,2,4-trimetyylipentaania ja 3%:sta etanolia saadaan erillisinä yhdisteinä kaavan XXXIV mukainen raseeminen metyyli-7(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoaatti, NMR (CDCl₃) C¹³; 25 MHz: δ 38,2, C-2; δ 129,9, 129,3, 127,8, 126,0, olefiiniset hiilet C-3,4,5 ja 6. ja kaavan XXXV raseeminen metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-3-cis-5-cis-dienoaatti. NMR (CDCl₃) C¹³; 25 MHz: δ 33,9, C-2; δ 130,2, 126,4, 125,1 ja 123,1, olefiiniset hiilet C-3, 4,5 ja 6.

Esimerkki 13:

Raseeminen metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-3-trans-5-trans-dienoaatti

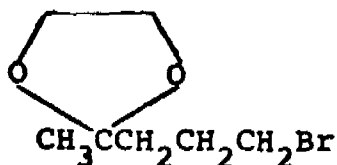


XLIII

Liuos, jossa on 200 mg esimerkin 10 tuotetta 4 ml:ssa hiilitetrakloridia joka sisältää 0,5 mg jodia, saatetaan epäsuoralle auringonvalolle alttiiksi noin 24 tunniksi. Liuoksesta poistetaan liuotin ja kun jäännös substituoidaan esimerkkeihin 8 ja 9 saadaan otsikkotuote. NMR (CDCl₃) C¹³; 25MHz: δ 37,8, C-2; δ 133,7, 132,5, 130,2 ja 123,8 defiiniset hiilet C-3,4,5 ja 6.

Esimerkki 14:

5-bromi-2-pentanoni-etylenei-ketaali

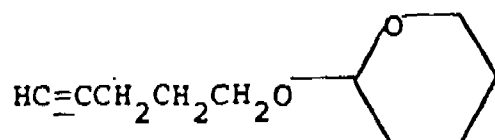


XLIV

4,0 g 5-kloori-2-pentanoni-etylenei-ketaalia sekoitetaan 9,0 g:n kanssa litiumbromidia ja 2,0 g:n kanssa di-isopropyllietyyliamiinia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania joka on tislattu litiumaluminiumhydridiltä. Seosta keitetään palautusjäähdyttään typpi-atmosfäärissä 48 tuntia, jäähdytetään ja kaadetaan uuttamista varten eetterin ja veden seokseen. Eetterikerros pestään kahdesti vedellä, sen jälkeen 1N kloorivetyhappolla ja sitten uudestaan kahdesti vedellä. Eetterikerros kuivataan sitten natriumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa jolloin saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 15:

2-tetrahydropyranyyli-4-pentynyyli-eetteri

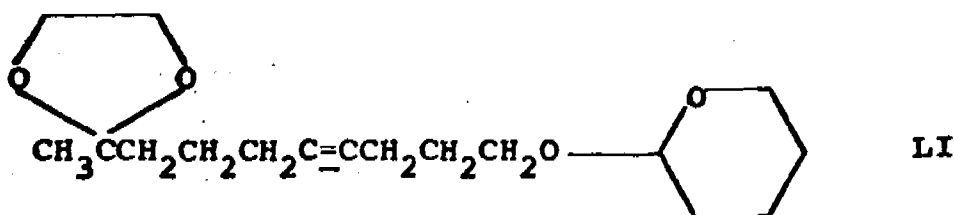


XLV

0,1 g p-tolueenisulfonihappoa lisätään hämmennettyyn seokseen, jossa on 4,2 g 4-pentyn-1-olia ja 5,0 g dihydro-pyraania. Noin 30 minuutin kuluttua seosta käsitellään 0,5 g:lla trietyyliamiinia ja tyhjötislataan otsikkotuotteen saami-
5 miseksi.

Esimerkki 16:

Dekynylyli-ketaali



Liuos, joka sisältää 18,5 g 2-tetrahydropyranyyli-4-pen-
tynylyli-eetteriä esimerkistä 15 125 ml:ssa tetrahydrofuraa-
10 nia, joka on vastatislattu litium-aluminium-hydridiltä, jääh-
dytetään noin -30° :seen ja käsitellään 46 ml:lla n-butylyli-
litiumin 2,4-molaarista heksaaniliuosta. Liuoksen lämpötilan
annetaan nousta huoneen lämpötilaan. Noin 30 minuutin kulut-
tua huoneen lämpötilassa lisätään 21 g esimerkin 14 5-bromi-
15 2-pentanoni-etylenei-ketaalia, ja sen jälkeen 30 ml heksame-
tyylifosfori-triamidia samalla hämmentäen. Tunnin kuluttua
reaktioseos kaadetaan eetterin ja 1N kloorivetyhapon seokseen.
Eetterikerros pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla
ja liuotin poistetaan tyhjössä jolloin saadaan otsikkotuote
20 värittömänä viskoottisena nesteenä.

Esimerkki 17:

30 g esimerkin 16 dekynylyli-ketaalia liuotetaan seokseen,
jossa on 150 ml 1N kloorivetyhappoa, 200 ml tetrahydrofuraa-
nia ja 50 ml metanolia. Liuos pidetään huoneen lämpötilassa
25 48 tuntia ja keitetään sitten palautusjäähdyttään 5-6 tuntia.
Sen jälkeen liuos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään
kiinteätä kaliumkarbonaattia kunnes pH saavuttaa arvon 7.
Liuos väkevöidään sitten puoleen tilavuuteen, laimennetaan ve-
dellä, ja uutetaan kahdesti eetterillä. Eetteriuutteet yhdis-
30 tetään, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja

liuotin poistetaan jolloin saadaan 9-oksodek-4-yn-1-oli, jota käytetään ilman puhdistamista esimerkissä 18.

Esimerkki 18:

9-oksodek-4-yyini-happo

- 5 20 g 9-oksodek-4-yn-1-olia esimerkistä 17 liuotetaan 200 ml:aan asetonia ja jäähdytetään 0°:seen. Kylmää liuvosta hämmennetään ja käsitellään tipoittein 90 ml:lla 2,67-molaa-rista Jones-reagenssia. (kromihappo rikkihapossa ja vedessä). Asetoniliuos dekantoidaan pois kiinteistä kromisuoloista, jotta sen jälkeen huuhdellaan tuoreella asetonilla. Asetoniliuokset yhdistetään ja kaadetaan eetterin ja veden seokseen. Eetterikerros erotetaan vedestä, pestään kerran vedellä, ja uutetaan sitten kolme kertaa 5%:sella kaliumkarbonaattiliuoksella. Alkaliset uutteet yhdistetään, hapotetaan väkevällä kloorivetyhapolla ja uutetaan kahdesti eetterillä ja kerran etyyliasetaatilla. Uutteet yhdistetään, kuivataan natriumsulfaattilla ja liuotin poistetaan jolloin saadaan puhdas otsikkotuote.

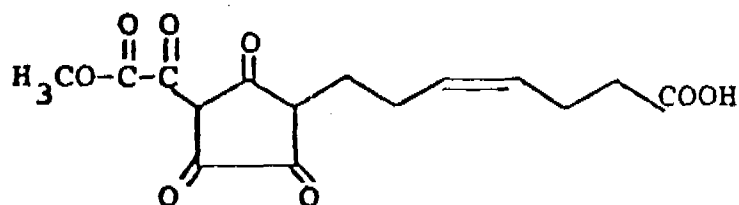
Esimerkki 19:

- 20 Cis-9-oksodek-4-eeni-happo

- 10 g esimerkin 18 9-oksodek-4-yyini-happoa hydrataan huoneen lämpötilassa tolueenissa, joka sisältää noin 0,5% kinoliinia, käyttäen katalysaattorina 5%:sta palladium-bariumsulfaattia. Tolueeniliuos pestään 1N kloorivetyhapolla ja sitten vedellä. Liuos kuivataan natriumsulfaattilla ja liuotin poistetaan jolloin saadaan otsikkotuote keltaisena öljynä.

Esimerkki 20:

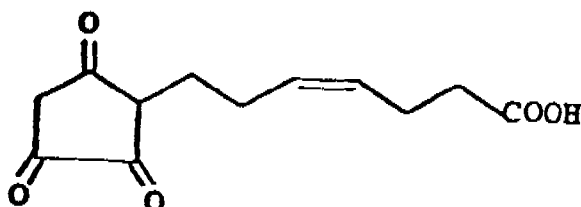
7-(2,3,5-triokso-4-metoksalyylisyklopentaani)-hept-4-cis-eeini-happo



3,2 g kaliummetallia lisätään 50 ml:aan t-butyylialkoholia ja keitetään palautusjäähdyttäen argonatmosfäärissä. Kun kalium on liuennut lisätään tipoittain palautusjäähdyttäen kiehuvaan liuokseen tunnin sisällä liuos, jossa on 2,52 g cis-9-oksodek-4-eeni-happoa ja 4,85 g dimetyylioksalaattia joka on kiteytetty uudestaan heksaanista 25 ml:ssa t-butyylialkoholia. Reaktioseosta keitetään sitten palautusjäähdyttäen vielä 2 tuntia, jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja suodatetaan argonatmosfäärissä jolloin saadaan oranssinvärinen kakku. Oranssinvärinen suodatinkakku lisätään kloroformin ja 1N kloorivetyhapon seokseen. Kloroformikerros pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan, jolloin saadaan otsikkotuote ja sen eri tautomeeriset enoli-muodot.

15 Esimerkki 21:

7-(2,3,5-trioksosyklopentaani)-hept-4-cis-eenihappo

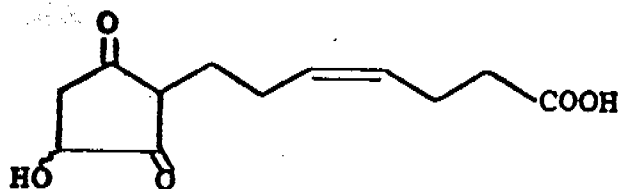


LIII

4,0 g esimerkin 20 7-(2,3,5-triokso-4-metoksalyylisyklopentaani)-hept-4-cis-eeni-happoa lisätään 100 ml 1N kloorivetyhappoa ja keitetään palautusjäähdyttäen argonatmosfäärissä 3 tuntia. Liuos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, suodatetaan ja uutetaan kahdesti kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja liuotin poistetaan jolloin saadaan punainen öljy. Punainen öljy kromatografoidaan piihappogeelillä (60% etyyliasetaattia, 39 % heksaania ja 1 % etikkahappoa eluoimisaineena) jolloin saadaan otsikkoyhidste ja sen eri tautomeeriset enolim muodot keltaisena kiinteänä aineena, joka sulaa 58-80^o:ssa.

Esimerkki 22:

(±)7-(2,5-diokso-3-hydroksisiklopentaani)-hept-4-cis-eeni-happo

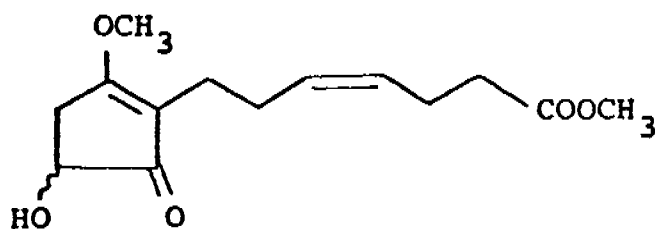


LIV

- 1,15 g 7-(2,3,5-triokso-siklopentaani)-hept-4-cis-eeni-happoa liuotetaan 35 ml:aan etanolia ja 30 ml:aan vettä ja jäädytetään 0°:seen. 0,55 g natriumboorihydridiä liuotetaan 5,0 ml:aan vettä ja lisätään tipoittain etanoliliuokseen. Lisäyksen päätyttyä liuosta hämmennetään 0°:ssa 30 minuuttia. Liuos kaadetaan etyyliasetaattiin ja 1N kloorivetyhappoon.
- 10 Vesipitoinen kerros uutetaan kolmesti lisämäärillä etyyliasetaattia. Etyyliasetaattiuutteet yhdistetään, pestään ker-
ran kyllästetyllä natriumkloridilla, kuivataan natriumsul-
faatilla ja liuotin poistetaan jolloin saadaan otsikkotuote
sekä sen eri enoli-muodot viskoottisena keltaisena öljynä.

15 Esimerkki 23:

(±) metyyli-7-(4-hydroksi-2-metoksi-5-oksosiklopent-1-eeni)-hept-4-cis-enoaatti



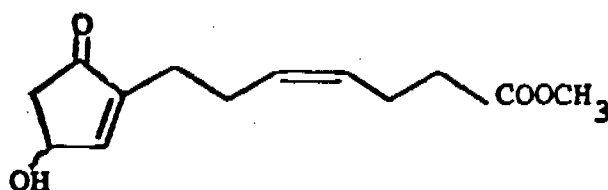
LV

- Liuokseen, jossa on 2,0 g (±) 7-(2,5-diokso-3-hydroksi-siklopentaani)-hept-4-cis-eeni-happoa 30 ml:ssa kuivaa me-
tanolia, lisätään 10 ml 2,2-dimetoksipropania ja 4 ml 1%
sta metanolista kloorivetyä. Seoksen annetaan seistä huone-
neen lämpötilassa 48 tuntia ja sen jälkeen se haihdutetaan
kuiviin huoneen lämpötilassa alennetussa paineessa. Lisätään
noin 4 ml eetteriä ja seoksen annetaan seistä huoneen läm-
pötilassa vielä 48 tuntia. Jähmettynyt seos liuotetaan to-
lueniin, joka sisältää 1% trietyyliamiinia, ja liuos pes-

tään peräkkäin laimealla kaliumkarbonaatilla ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan eetteristä jolloin saadaan otsikkotuote valkoisena kiinteänä aineena, joka sulaa 82-84°:ssa.

5 Esimerkki 24:

(±) metyyli-7-(3-hydroksi-5-oksosyklopent-1-eeni)-hept-4-cis-enoaatti

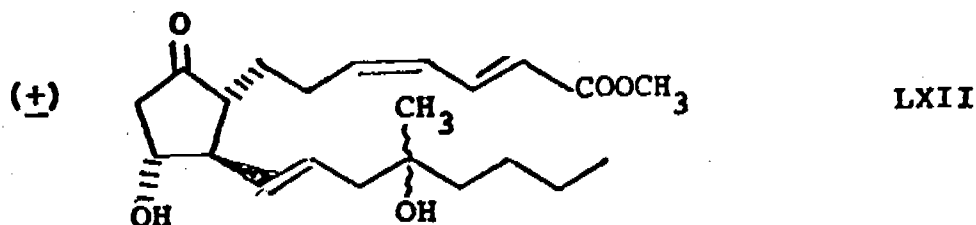


LXI

- 100 ml kuivaa tolueenia pannaan kolmikaulapulloon ja jäähdytetään -70°:seen isopropyylialkoholi-kuivajää-hauteessa.
- 10 Erillisiin tiputussuppiloihin lisätään 15,5 ml 1,83 molaarista natrium-dihydrobis-(2-metoksietoksi)-aluminaattia laimennettuna 100 ml:lla tolueenia ja liuos, jossa on 6,92 g (±) metyyli-7-(4-hydroksi-2-metoksi-5-oksosyklopent-1-eeni)-hept-4-cis-enoaattia 200 ml:ssa tolueenia. Molemmat liuokset lisätään tipoittain ja samanaikaisesti pulloon. Pullon lämpötila ei saa nousta yli -60° lisäyksen aikana. Seosta hämmennetään -70°:ssa 3,5 tuntia ja sen jälkeen 0°:ssa 15 minuuttia, sammutetaan liuoksella, jossa on 5,0 ml metanolia 10 ml:ssa tolueenia ja tehdään happameksi 150 ml:lla 1N kloorivetyhappoa.
- 15
- 20 Orgaaninen kerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä (70% etyyliasetaattia, 30% heksaania eluoimisaineena) jolloin saadaan otsikkotuote viskoottisena öljynä.

Esimerkki 25:

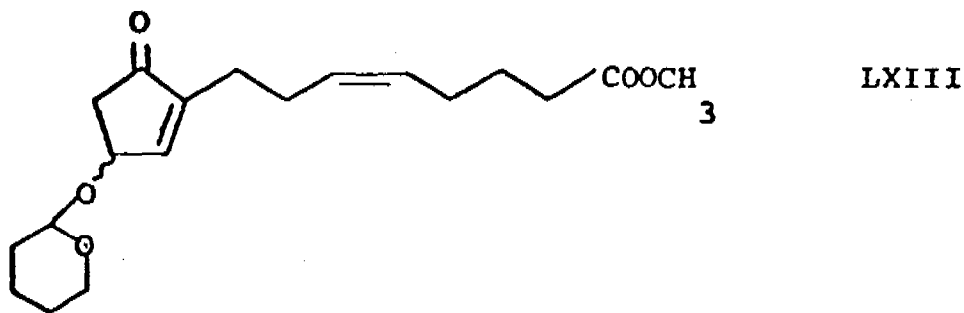
Raseeminen metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-2-trans-4-cis-dienoaatti



- 5 Substituoimalla raseeminen metyyli-7-(3-hydroksi-5-okso-cyklopent-1-eeni)-hept-4-cis-enoaatti esimerkkiin 1, ja suorittamalla esimerkkien 3, 4, 5, 6, 7, 8 ja 9 mukaiset menetelmät saadaan otsikkotuote. NMR (CDCl₃) C¹³; 25NHZ; δ 139,8, 127,3, 140,8 ja 121,3, olefiiniset hiilet C,5,4,3 ja 2.

Esimerkki 26:

- 10 Raseeminen metyyli-8-(3-tetrahydropyran-2-yylioksi-5-okso-syklopent-1-eeni)-okt-5-cis-enoaatti



Substituoimalla 5-heksyn-1-oli esimerkkiin 15 ja suorittamalla esimerkkien 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ja 1 mukaiset menetelmät saadaan otsikkotuote.

- 15 Esimerkki 27:

(+) 4-hydroksi-4-n-propyyli-1-oktyyni

- 14 g jauhettua (50 mesh) magnesiummetallia suspensoidaan 80 ml:aan eetteriä ja aktivoidaan lisäämällä 200 mg elohopeakloridia. Liuos, jossa on 38,4 g 4-oktanonia ja 36,6 g propargyylibromidia 120 ml:ssa eetteriä ja 50 ml:ssa bentseeniä, lisätään tipoitain nopeudella joka aiheuttaa hiljaisen palautuskiehumisen. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta häm-

mennetään useita tunteja ja kaadetaan sitten 500 ml:aan kylmää 5%:sta rikkihappoa. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään kahdesti vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös tislataan tyhjöissä jolloin saadaan

5 otsikkotuote.

Esimerkki 28:

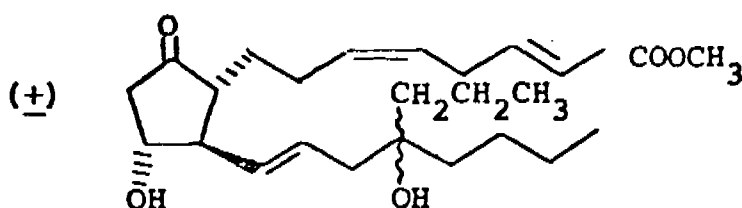
(+) 4-trimetyyllisilylioksi-4-n-propyyli-1-oktyyni

16,8 g 4-hydroksi-4-n-propyyli-1-oktyyniä liuotetaan 100 ml:aan dimetyyliformamidia ja käsitellään 8 g:lla imidatsolia ja sen jälkeen 12 g:lla trimetyylikloorisilaania. Reaktioseosta hämmennetään huoneen lämpötilassa tunnin ajan ja kaadetaan sitten eetterin ja veden seokseen. Orgaaninen kerros pestään vedellä 3-4 kertaa, kuivataan natriumsulfaattilla ja liuotin poistetaan. Tislaamalla jäännös saadaan ot-

15 sikkotuote värittömänä nesteenä.

Esimerkki 29:

Raseeminen metyyli-8-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-n-propyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -okt-2-trans-5-cis-dienoaatti



LXIV

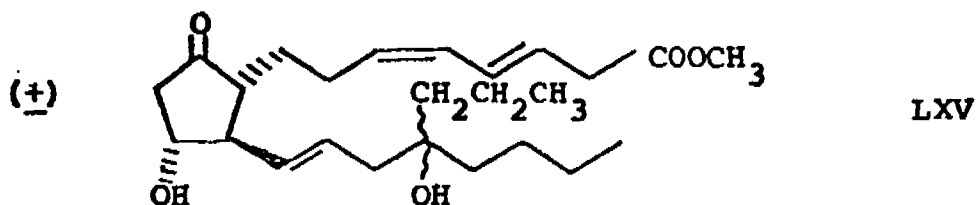
20 Substituoidulla (+) 4-trimetyyllisilylioksi-4-n-propyyli-1-oktyyniä esimerkkiin 2 saadaan vastaava trans-vinyylis-
tannaani-johdannainen.

Kun tämä trans-vinyylis-
tannaanituote substituoidaan yhdessä esimerkin 26 tuotteen kanssa esimerkkiin 3 ja sen tuot-

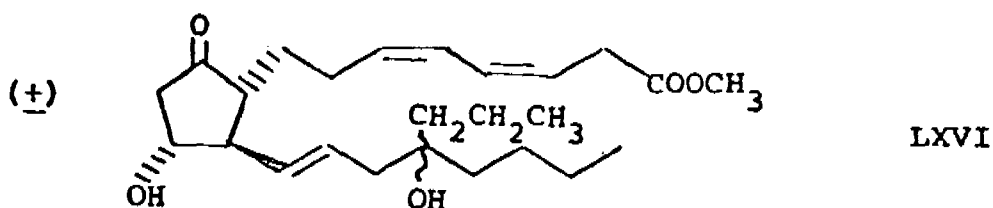
25 teelle suoritetaan esimerkkien 4, 5, 6, 7, 8 ja 9 mukaiset menetelmät, saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 30:

Substituoimalla esimerkin 29 trans-vinyylitannaani-
tuote yhdessä esimerkin 26 tuotteen kanssa esimerkkiin 3 ja
suorittamalla tämän tuotteelle esimerkkien 4, 5, 6, 7 ja 10
5 mukaiset menetelmät ja substituomalla sitten esimerkkeihin
8 ja 9 saadaan raseemisen metyyli-8-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-
4-hydroksi-4-n-propyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopen-
taani)-1 α -okt-3-trans-5-cis-dienoaatin jonka kaava LXV on



ja raseemisen metyyli-8-(3 α -hydroksi-2 β -(4 (RS)-4-hydroksi-
10 4-n-propyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1-okt-
3-cis-5-cis-dienoaatin, jonka kaava on



noin 1:1-seos.

Esimerkki 31:

4-bromi-2-butanoni

15 70 g metyyli-vinyyli-ketonia liuotetaan 400 ml:aan eet-
teriä ja jäähdytetään 0°:seen. Siihen kuplitetaan hitaasti
vedetöntä bromivetyä kunnes noin 86 g on absorboitunut. Pul-
lo suljetaan ja annetaan olla huoneen lämpötilassa yli yön.
Liuoksesta haihdutetaan liuotin ja jäännös tislataan alenne-
20 tussa paineessa, jolloin saadaan otsikkotuote.

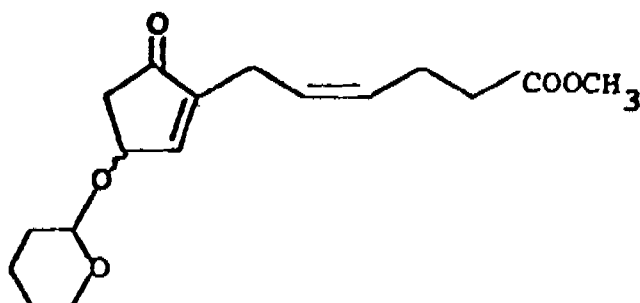
Esimerkki 32:

4-bromi-2-butanoni-etyleeniketaali

Seosta, jossa on 75 g 4-bromi-2-butanonia, 40 g etyleeniglykolia, 250 mg p-tolueenisulfonihappoa ja 500 ml tolueenia, keitetään palautusjäähdyttämällä noin 4-6 tuntia käyttäen Dean-Stark-vesiloukkua. Seos jäähdytetään, kaadetaan etyyliasettaattiin ja laimeaan kaliumkarbonaattiliuokseen. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla, liuotin haihdutetaan ja jännös tislataan alennetussa paineessa, jolloin saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 33:

Raseeminen metyyli-6-(3-tetrahydropyran-2-yylioksi-5-okso-syklopent-1-eeni)-heks-4-cis-enoaatti



LXXI

Substituoimalla 4-bromi-2-butanoni-etyleeniketaali esimerkkiin 16 ja suorittamalla esimerkit 17-24, ja sitten esimerkkiin 1 saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 34:

1-nonyn-4-oli

Substituoimalla 1-heksanaali 4-oktanonin asemesta esimerkissä 27 saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 35:

1-nonyn-4-oni

Liuos, jossa on 14 g 1-nonyn-4-olia 100 ml:ssa asetonia, jäähdytetään 0°:seen ja käsitellään tipoittain samalla hämmäntäen 70 ml:lla 2,67 molaarista Jones-reagenssia. Reaktioseos kaadetaan heksaanin ja veden seokseen, orgaaninen kerros erotetaan ja pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla,

liuotin haihdutetaan, ja jäännös tislataan jolloin saadaan otsikkotuote.

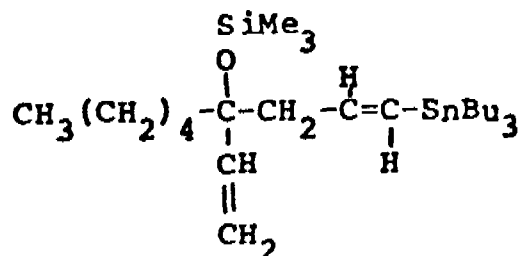
Esimerkki 36:

4-vinyyli-1-nonyn-4-oli

- 5 Liuos, jossa on 130 ml 2,3-molaarista vinyyli-magnesiumkloridia 100 ml:ssa ætteriä, jäädytetään 0^o:seen ja käsitellään tipoittain 14 g:lla 1-nonyn-4-onia 50 ml:ssa ætteriä. Reaktioseoksen annetaan palautua huoneen lämpötilaan ja kaadetaan ætteriin ja laimeaan kloorivetyhappoon. Orgaaninen
- 10 kerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen eluoimisaineena 20% etyyliasetaatia heksaanissa jolloin saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 37:

- 15 Trans-vinyyli-stannaani

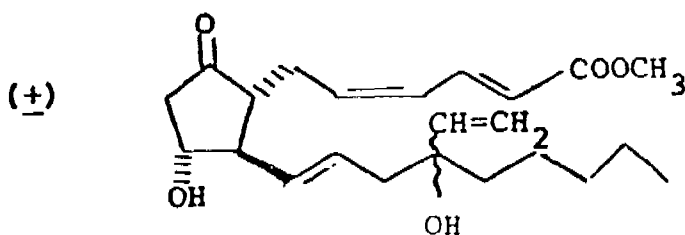


LXXII

Substituomalla 4-vinyyli-1-nonyn-4-oli esimerkkiin 28 ja sitten esimerkkiin 2 saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 38:

- 20 Raseeminen metyyli-6-(3α-hydroksi-2β-(4(RS)-4-hydroksi-4-vinyyli-1-trans-nonenyyli)-5-okso-syklopentaani)-1α-heks-2-trans-4-cis-dienoaatti

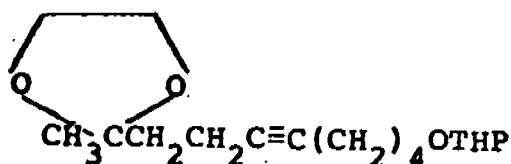


LXXIII

Substituoimalla esimerkkien 33 ja 37 tuotteet esimerkkiin 3 ja suorittamalla esimerkit 4, 5, 6, 7, 8 ja 9 saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 39:

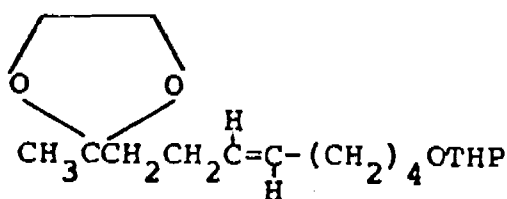
- 5 Substituoimalla 4-bromi-2-butanoni-etyleeniketaali ja 5-heksyn-1-olin tetrahydropyranyylieetteri esimerkkiin 16 saadaan ketaali-eetteri jonka kaava on



LXXIV

Esimerkki 40:

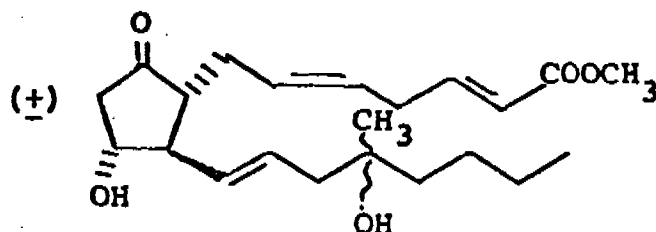
- 1 g litiummetallia lisätään 150 ml:aan vedetöntä ammoniakkia kolmikaulapulloon joka on varustettu kuivajää-lauhdittimella ja joka on upotettu kuivajää-isopropanoli-hauteeseen. 15 g esimerkin 39 tuotetta ja 5 ml t-butanolia sekoitetaan ja lisätään tipoittain ammoniakiliuokseen. Reaktioseosta hämmennetään 2 tuntia lisäyksen päätyttyä. Pullo poistetaan jäähauteelta ja reaktioseos sammutetaan kiinteällä ammoniumkloridilla. Sen jälkeen lisätään eetteriä tipoittain ammoniakin haihduttamiseksi. Liuos kaadetaan eetteriin ja laimeaan kloorivetyhappoon. Eetterikerros erotetaan, pestään kahdesti laimealla kloorivetyhapolla, sitten vedellä, 20 kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan jolloin saadaan tuote, jonka kaava on LXXV on



LXXV

Esimerkki 41:

Raseeminen metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-2-trans-5-trans-dienoaatti

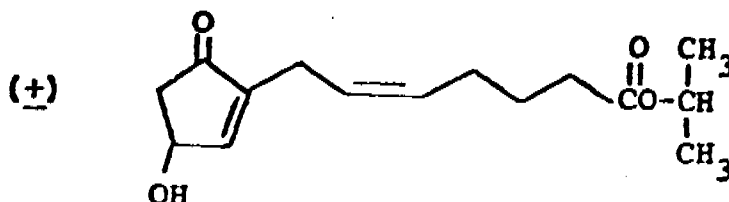


LXXVI

- 5 Substituoimalla esimerkin 40 tuote esimerkkiin 17 ja suorittamalla esimerkit 18, 20, 21, 22, 23, 24, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ja 9 saadaan otsikkotuote. NMR (CDCl₃) C¹³, 25 MHz: δ 121,5, C-2; δ 147,6, C-3; δ 35,0, C-4; δ 128,4, C-5; δ 129,6, C-6.

Esimerkki 42:

- 10 Isopropyyli-7-(3(RS)-hydroksi-5-oksosyklopent-1-eeni)-hept-5-cis-enoaatti



LXXXI

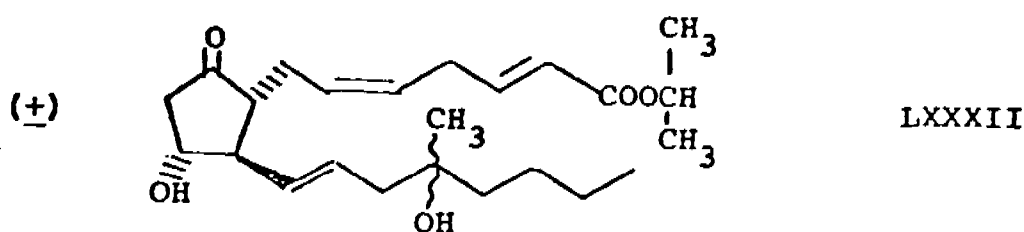
- 15 Metyyli-7-(3(RS)-hydroksi-5-oksosyklopent-1-eeni)-hept-5-cis-enoaattia (500 mg) liuotetaan 7 ml:aan asetonia ja käsitellään 7 ml:lla 1N kloorivetyhappoa. Seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 48 tuntia. Liuos haihdutetaan alennetussa paineessa asetonin poistamiseksi lähes täydellisesti. Vesiliuos uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla. Uutteet yhdistetään, pestään kerran kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan uudestaan, jolloin saadaan syklopenteenihappo.

- 20 Liuosta, jossa on syklopenteenihappoa (500 mg) ja imidatsolia (600 mg) 8-10 ml:ssa dimetyyliformamidia (DMF), käsitellään huoneen lämpötilassa samalla hämmentäen 800 mg:lla t-butyylidimetyyli-silyylikloridia. Tunnin kuluttua reaktioseos kaadetaan heksaani/eetterin ja veden 1:1-seokseen.

- Orgaaninen kerros pestään vedellä kolme kertaa, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan öljy. Kromatografoimalla käyttäen 10% etyyliasetaattia ja 90% heksaania sisältävää liuotinsysteemiä piihappogeelillä saadaan
- 5 600 mg puhdasta tuotetta, bis-silyyli-eetteri. 600 mg tätä silyyli-eetteriä liuotetaan noin 5 ml:aan metyleenikloridia ja jäähdytetään sitten 0°:seen jäähäuteessa. Sitä käsitellään sitten 2-3 tipalla DMF:ää ja sitten oksalylylikloridilla (200 mg) ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseoksen annetaan
- 10 palautua huoneen lämpötilaan. Tunnin kuluttua liuosta käsitellään noin 1 ml:lla kuivaa isopropanolia. Reaktioseosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, laimennetaan sitten eetterillä ja pestään vedellä kolme kertaa, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan
- 15 otsikkotuote.

Esimerkki 43:

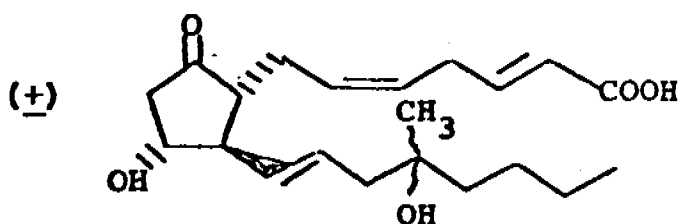
Raseeminen isopropyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-okso-syklopentaani)-1 α -hept-2-trans-5-cis-dienoaatti



- 20 Substituoimalla esimerkin 42 tuote esimerkkiin 1 ja suorittamalla esimerkit 3, 4, 5, 6, 7, 8 ja 9 saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 44:

Raseeminen 7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1-hept-2-trans-5-cis-dieeni



LXXXIII

100 mg raseemista metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1-hept-2-trans-5-cis-dienoaattia liuotetaan 5 ml:aan 95%:sta etanolia ja lisätään 30 ml:aan pH 7,8 TRIS(2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propaanidioli)-puskuria. Tätä seosta käsitellään 15 mg:lla sianmaksaesteraasia (Sigma Chemical Co. No. E-3128) ja hämmennetään 3-4 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos laimennetaan eetterillä, pestään 1N kloorivetyhapolla, sitten vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeeelillä (100 % etyyliasetaattia eluoimisaineena) jolloin saadaan ot-sikkotuote.

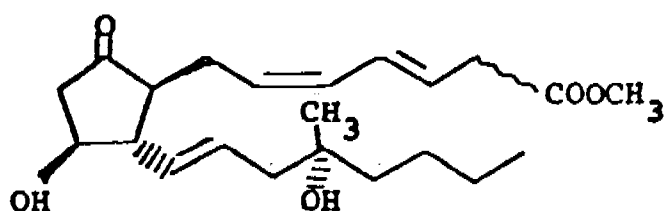
Esimerkki 45:

2,12 g (4S)-4-trimetyyllisilyylioksi-4-metyyli-1-oktyyiniä,
15 joka on valmistettu julkaisussa "Recent Developments in the
Synthesis of Antisecretory Prostaglandins", R. Pappo et al.,
Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of
Prostanoids, 1979 selitetyn menetelmän mukaisesti ja 3,0 g
tri-n-butyylitina-hydridiä sekoitetaan ja säteilytetään
20 argonissa aurinkolampulla 0^o:ssa 2 tuntia ja sen jälkeen
55^o:ssa 2 tuntia. Saatua tuotetta käytetään suoraan esimer-
kissä 46.

Esimerkki 46:

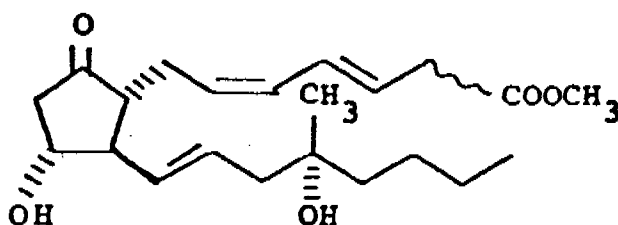
Substituoimalla esimerkin 45 tuote esimerkkiin 3 ja suorittamalla esimerkit 4, 5, 6, 7, 10, 8 ja 9, saadaan diastereoisomeerien seos, joka erotetaan kromatografoimalla hydroksiapatiitilla (6% n-butanolia, 94% sykloheksaania) jolloin saadaan tuotteet metyyli-7-(3(S)-hydroksi-2β-4(S)-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1α-hept-3-trans/cis (1:1)-5-cis-dienoaatti, jonka kaava

LXXXIV on



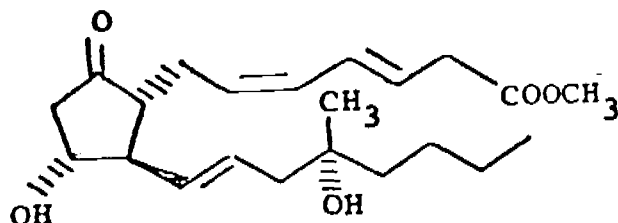
LXXXIV

ja metyyli-7-(3(R)-hydroksi-2 β -4(S)-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-trans/cis (1:1)-5-cis-dienoaatti jonka kaava LXXXV on



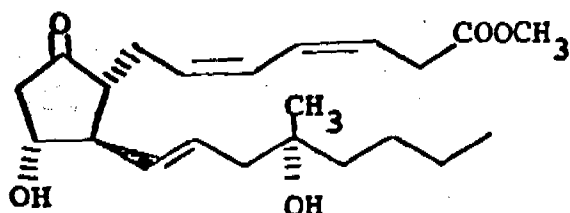
LXXXV

- 5 Kun tuotteiden viimeainittu seos saatetaan korkeapaine-nestekromatografoinnille alttiiksi käyttäen Lichrosorb Si 60-kolonnia ja liikkuvaa faasia, joka sisältää 97% 2,2,4-tri-metyylipentaania ja 3 % etanolia, saadaan erillisinä yhdis-teinä metyyli-7-(3(R)-hydroksi-2 β -4(S)-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoaattia, jonka kaava on XCI
- 10



XCI

^{13}C NMR(CDCl₃) 25 MHz: δ 38,2, C-2; δ 129,9, 129,3, 127,8 ja 126,0, olefiiniset hiilet C-3,4,5 ja 6,
ja metyyli-7-(3(R)-hydroksi-2 β -4(S)-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1-hept-3-cis-5-cis-dienoaatti, jonka kaava on XCII

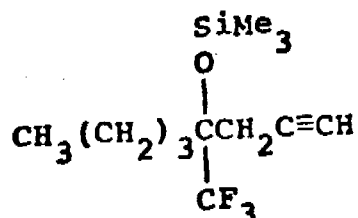


XCII

MNR (CDCl₃) c¹³, 25 MHz: δ 33,0, C-2; δ 130,2, 126,4, 125,1 ja 123,1, olefiiniset hiilet C-3,4,5 ja 6.

Esimerkki 47:

(±) 4-trimetyylisilyylioksi-4-trifluorimetyyli-1-oktyyni

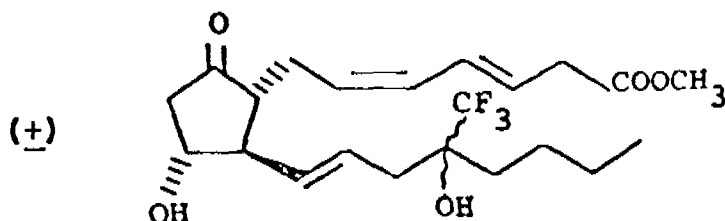


XCIII

Substituoimalla n-butyylitrifluorimetyyli-ketoni (valmistettu julkaisussa H.F. Bluhm et al., J. Am. Chem. Soc. 5 77, 4406 (1955) kuvatun menetelmän mukaisesti) esimerkkiin 27 ja suorittamalla esimerkki 28, saadaan otsikkotuote.

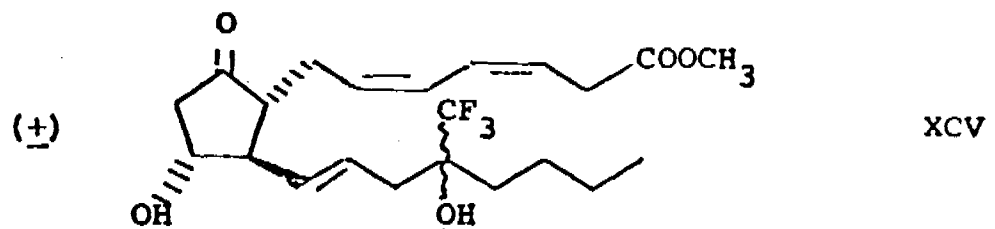
Esimerkki 48:

Substituoimalla (±)-4-trimetyylisilyylioksi-4-trifluorimetyyli-1-oktyyni esimerkkiin 2 saadaan vastaava trans-vinyylisannani-johdannainen. Substituoimalla tämä trans-vinyylisannani-tuote esimerkkiin 3 ja sen tuotteelle suoritetaan esimerkkien 4,5,6,7,10,8 ja 9 menetelmät, saadaan raseemisen metyyli-7-[3α-hydroksi-2β-(4(RS)-4-hydroksi-4-trifluorimetyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1-hept-3-trans-5-cis-dienoaatin, jonka kaavan XCIV on



XCIV

ja raseemisen metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-trifluorimetyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-3-cis-5-cis-dienoaatin, jonka kaava on XCV on



noin 1:1-seos.

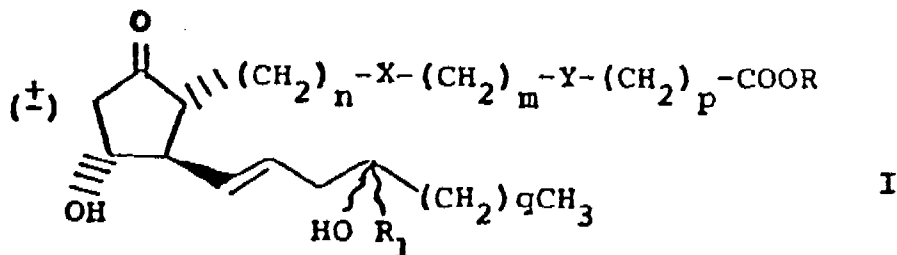
5 Esimerkki 49:

Raseeminen metyyli-7-(3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani)-1 α -hept-3-cis-5-trans-dienoaatti.

- Käyttämällä esimerkin 40 tuotetta esimerkissä 17 sekä
- 10 esimerkkien 18-24 menetelmiä ja sen jälkeen 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 8 ja 9 menetelmiä saadaan otsikkotuote.
- NMR (CDCl₃) C¹³; 25 MHz: δ 33,2, C-2; δ 132,5, 131,3, 127,6 ja 120,9, olefiiniset hiilet C 3,4, 5 ja 6; δ 30,5, C-7.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä farmakologisesti aktiivisten α -dieenipros-
taanihappojohdannaisien valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa n on kokonaisluku 1-3, m on kokonaisluku 0-2, p on ko-
konaisluku 0 tai 1, edellyttäen, että m + p ovat 0-2, jol-
loin m ja p ovat joko samanlaisia tai erilaisia, q on koko-
naisluku 2-4, X ja Y ovat cis- tai trans-vinyleeni, ja ovat
samanlaisia tai erilaisia, ja jossa R on

- (a) vety
- (b) 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli,

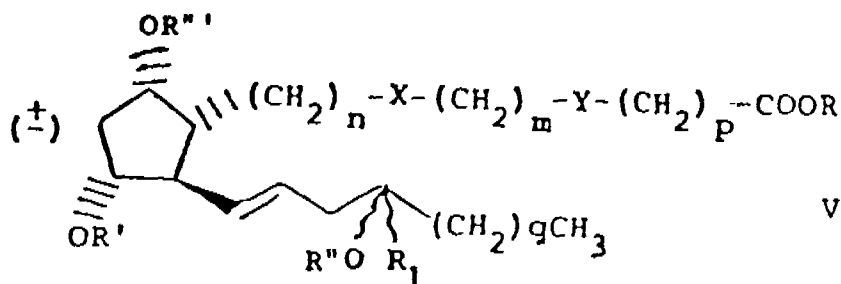
ja jossa R₁ on

- (a) vety
- (b) 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli,
- (c) vinyyli,
- (d) -CF₃, ja

jossa (+) tarkoittaa kaavan I rakennetta, sen peilikuvara-
kennetta tai rasemaattiseosta, edellyttäen ettei lukujen n,
m ja p summa ylitä lukua 3, ja edellyttäen, että Y on aina
trans-vinyleeni, kun p on 0,

t u n n e t t u siitä, että

yhdiste, jonka kaava on

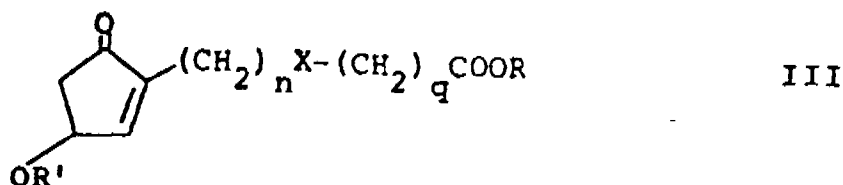


jossa n, m, p, q ja R tarkoittavat samaa kuin edellä ja R',
R'' ja R''' ovat suojaryhmiä, hydrolysoidaan selektiivisesti

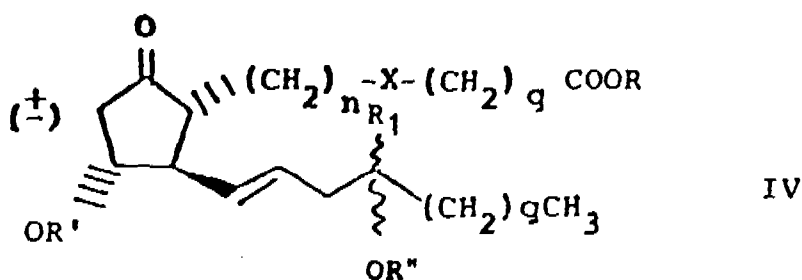
suojaryhmien R" ja R"' poistamiseksi ja hapetetaan syklopentaanirenkaan 5-hydroksiryhmän muuttamiseksi vastaavaksi 5-oksoryhmäksi, ja poistetaan suojaryhmä R', ja

haluttaessa erotetaan menetelmän mukaisesti saatu isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi, ja/tai saatu esteri muutetaan vapaaksi hapoksi, tai saatu vapaa happo esteriksi ja/tai saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseutisestisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

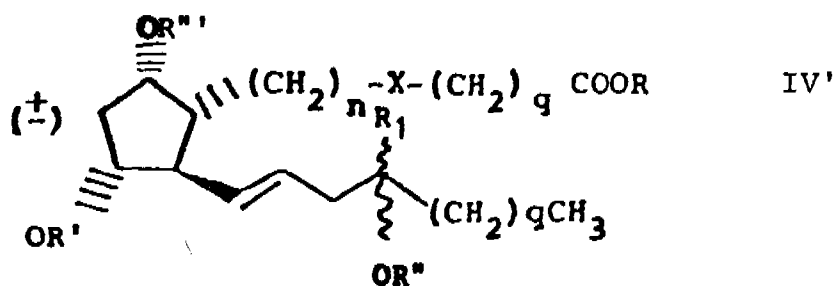
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että
yhdiste, jonka kaava III on



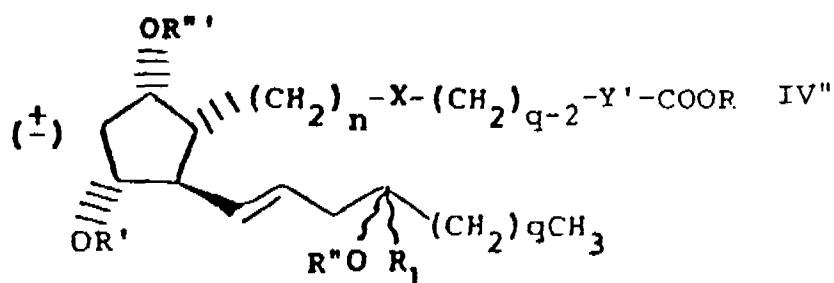
jossa n, R ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, R' on suojaryhmä, ja q on kokonaisluku 2-4, ja jolloin n + q on enintään 5, saatetaan reagoimaan kaavan I mukaisen yhdisteen syklopentaanirenkaan 2-aseman trans-vinyyli-sivuketjua vastaavan, mahdollisesti stereoisomeerisesti erotetun organokupraatti-reagenssin kanssa yhdisteeksi, jonka kaava IV on



jossa R" tarkoittaa suojaryhmää, joka yhdiste pelkistetään stereoselektiivisesti ja suojataan vastaavan suojatun F₂^α-analogin valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa R'' tarkoittaa suojaryhmää, ja että näin saadun yhdisteen 1 α -ketjuun liitetään toinen kaksoissidos muodostamalla fenyylliselenidijohdannainen yhdisteen 2-asemassa ja hapettamalla tämä 2,3-trans-kaksoissidoksen sisältävän yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa Y' on trans-vinyleeni, joka haluttaessa isomeroidaan vastaavan 3,4-trans- ja 3,4-cis-isomeeriseoksen valmistamiseksi, ja/tai haluttaessa isomeroidaan mahdollinen cis-kaksoissidos vastaavaksi trans-kaksoissidokseksi ja näin saatu yhdiste muutetaan halutuksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi selektiivisesti hydrolysoimalla suojaryhmien R'' ja R''' poistamiseksi ja hapettamalla syklopentaanirenkaan 5-hydroksiryhmä vastaavaksi 5-oksoryhmäksi, ja poistamalla suojaryhmä R', ja

haluttaessa erotetaan menetelmän mukaisesti saatu isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi, ja/tai saatu esteri muutetaan vapaaksi hapoksi, tai saatu vapaa happo esteriksi ja/tai saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan raseemisen metyyli-7-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoaatin ja raseemisen metyyli-7-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-

metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-cis-5-cis-dienoaatin noin 1:1-seos.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan (+) metyyli-7-[3 α -hydrok-
si-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-okso-
syklopentaani]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoaatin ja (+) metyy-
li-7-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-ok-
tenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-cis-5-cis-dienoaatin
1:1-seos.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan raseeminen metyyli-7-[3 α -
hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-
5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-2-trans-5-cis-dienoaatti.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan (+) metyyli-7-[3 α -hydrok-
si-2 β -(4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklo-
pentaani]-1 α -hept-2-trans-5-cis-dienoaatti.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan raseeminen metyyli-7-[3 α -
hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-
5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoaatti,
raseeminen metyyli-7-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-
metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-
cis-5-cis-dienoaatti,
raseeminen metyyli-7-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-
metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-2-
trans-4-cis-dienoaatti,
raseeminen metyyli-8-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-
metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -okt-3-
trans-5-cis-dienoaatti,
raseeminen metyyli-6-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-
metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -heks-2-
trans-5-cis-dienoaatti,
raseeminen metyyli-6-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-
metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -heks-3-
cis-5-cis-dienoaatti,

raseeminen metyyli-7-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoaatti,

raseeminen metyyli-7-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-cis-5-trans-dienoaatti tai

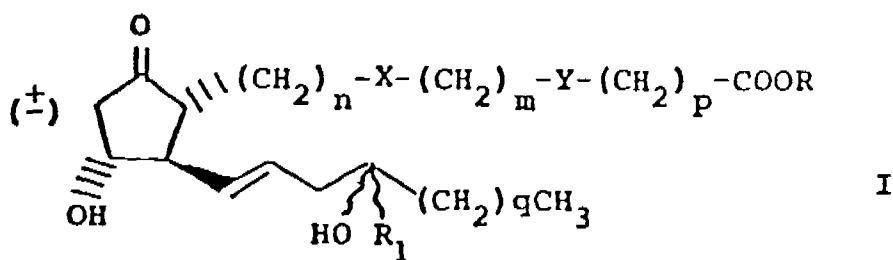
raseeminen metyyli-7-[3 α -hydroksi-2 β -(4(RS)-4-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-2-trans-4-trans-dienoaatti.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan metyyli-7-[3(R)-hydroksi-2 β -4(S)-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoaatti tai metyyli-7-[3(R)-hydroksi-2 β -4(S)-hydroksi-4-metyyli-1-trans-oktenyyli)-5-oksosyklopentaani]-1 α -hept-3-cis-5-cis-dienoaatti.

L9

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva α -dien-prostansyraderivat med formeln



i vilken n är ett heltal 1-3, m är ett heltal 0-2, p är ett heltal 0 eller 1, m + p är 0-2, och varvid m och p är antingen lika eller olika, q är ett heltal 2-4, X och Y är cis- eller trans-vinylen och är lika eller olika, och i vilken R är

(a) väte,

(b) alkyl med 1-6 kolatomer,

och i vilken R₁ är

(a) väte

(b) alkyl med 1-6 kolatomer

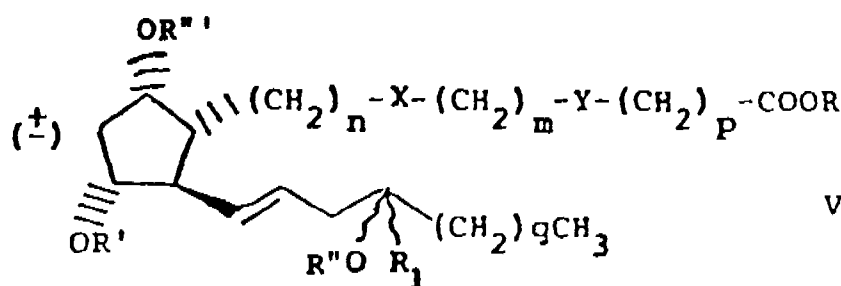
(c) vinyl

(d) $-\text{CF}_3$ och

i vilken $(\pm)$ betecknar strukturen av formeln I, dess spegelbildstruktur, eller racematblandningen, under den förutsättningen, att summan av talen n , m och p inte överstiger talet 3, och under den förutsättningen, att Y är alltid trans-vinnylen, då p är 0,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

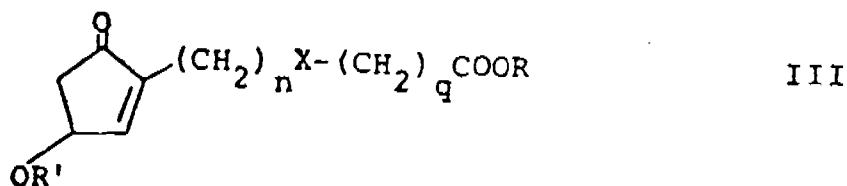
en förening med formeln



i vilken n , m , p , q och R betecknar detsamma som ovan och R' , R'' och R''' betecknar en skyddsgrupp, hydrolyseras selektivt för att avlägsna skyddsgrupperna R'' och R''' och oxideras för överföring av cyklopentanringens 5-hydroxigrupp i motsvarande 5-oxogrupp, och skyddsgruppen R' avlägsnas, och

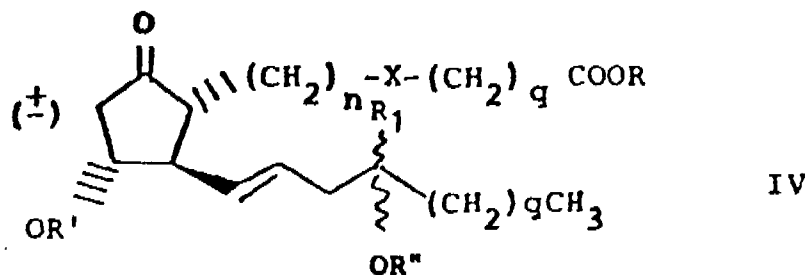
om så önskas, uppdelas en medelst förfarandet erhållen isomerblandning i de enskilda isomererna, och/eller, överförs en erhållen ester i den fria syran eller den fria syran i en ester, och/eller överförs en erhållen förening i ett farmaceutiskt acceptabelt salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln III

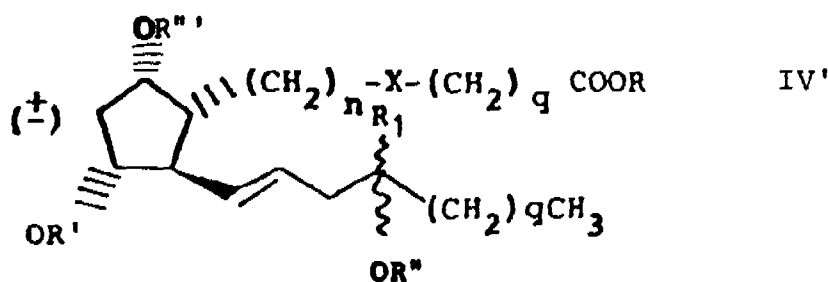


i vilken n , R och X betecknar detsamma som ovan, R' är en skyddsgrupp, och q är ett heltal 2-4, och varvid $n + q$ är

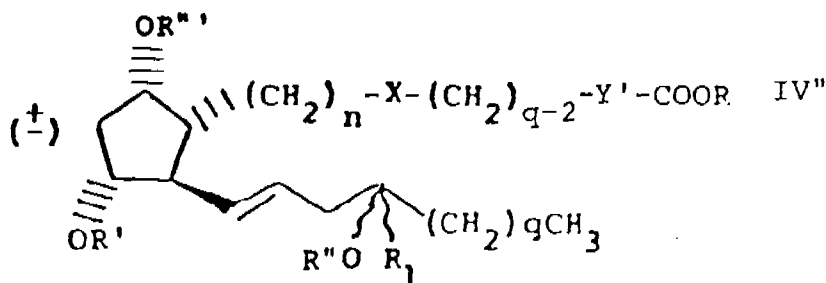
högst 5, omsättes med ett eventuellt stereoisomeriskt resolverat organokupratreagens motsvarande trans-vinylsidokedjan i 2-ställningen i cyklopentanringen av föreningen med formeln I, till en förening med formeln IV



i vilken R'' betecknar en skyddsgrupp, vilken förening reduceras stereoselektivt och skyddas för bildning av motsvarande skyddade F₂^α-analog med formeln



i vilken R''' betecknar en skyddsgrupp, och att i den så erhållna föreningens 1^α-sidokedja införes en ytterligare dubbelbindning genom att bilda ett fenylselenidderivat i föreningens 2-ställning och oxidera detta derivat för framställning av en förening innehållande en 2,3-trans-dubbelbindning med formeln



vilken, om så önskas, isomeriseras till motsvarande 3,4-trans- och 3,4-cis-isomerblandning, och/eller, om så önskas, isomeras en eventuellt föreliggande cis-dubbelbindning till motsvarande trans-dubbelbindning, och att den så erhållna föreningen överförs till den önskade föreningen med formeln I

genom selektiv hydrolys för avlägsning av skyddsgrupperna R" och R"' och oxidation av cyklopentanringens 5-hydroxigrupp till motsvarande 5-oxogrupp och avlägsning av skyddsgruppen R', och

om så önskas, uppdelas en medelst förfarandet erhållen isomerblandning i de enskilda isomererna, och/eller, överförs en erhållen ester i den fria syran eller den fria syran i en ester, och/eller överförs en erhållen förening i ett farmaceutiskt acceptabelt salt.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en ca 1:1-blandning av racemiskt metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoat och racemiskt metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-3-cis-5-cis-dienoat.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en 1:1-blandning av (+) metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoat och (+) metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-3-cis-5-cis-dienoat.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer racemiskt metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-2-trans-5-cis-dienoat.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (+) metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-2-trans-5-cis-dienoat.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer racemiskt metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoat, racemiskt metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-3-cis-5-cis-dienoat,

racemiskt metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-2-trans-4-cis-dienoat,

racemiskt metyl-8-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -okt-3-trans-5-cis-dienoat,

racemiskt metyl-6-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hex-2-trans-5-cis-dienoat,

racemiskt metyl-6-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hex-3-cis-5-cis-dienoat,

racemiskt metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-3-trans-5-cis-dienoat,

racemiskt metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-3-cis-5-trans-dienoat eller

racemiskt metyl-7-[3 α -hydroxi-2 β -(4(RS)-4-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -hept-2-trans-4-trans-dienoat.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att man framställer metyl-7-[3(R)-hydroxi-2 β -
4(S)-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -
hept-3-trans-5-cis-dienoat eller metyl-7-[3(R)-hydroxi-2 β -
4(S)-hydroxi-4-metyl-1-trans-oktenyl)-5-oxocyklopentan]-1 α -
hept-3-cis-5-cis-dienoat.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI K 69061, COTC 177/00

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE K 423541, K 424636, COTC 177/00

US P 4087620, COTC 177/00, P 3965743, COTC 177/00

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

23.12.88

Helge

Allekirjoitus