

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 772328 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 772328

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.08.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.08.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.02.1978**

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

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

06.08.1976 US 712361

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Hess, Hans-Juergen Ernst, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Schaaf, Thomas Ken, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Syanoprostaglandiineja

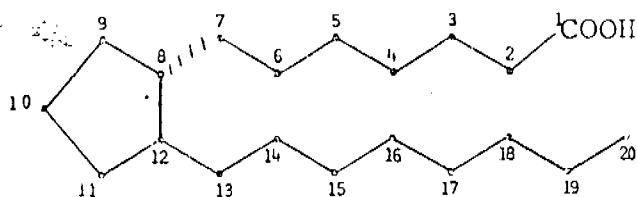
Cyanoprostaglandiner

Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, Yhdysvallat.

Syanoprostaglandiineja - Cyanoprostaglandiner

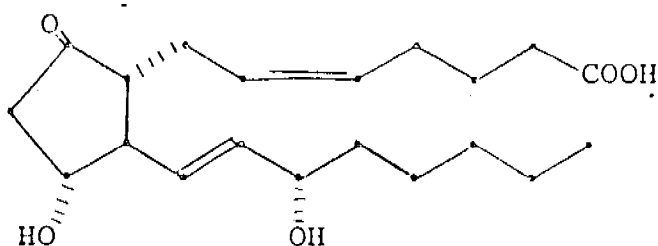
Tämä keksintö käsittelee uusia syaanoprostaglandiiniyhdisteitä. Erityisesti se käsittelee prostaglandiinien E_1 ja E_2 19-syaano-20-nor-johdannaisia ja niiden estereitä, joilla on arvokkaita lääketieteellisiä ominaisuuksia niiden ollessa keuhkoputkia laajentavia aineita, hyödyllisiä käsiteltäessä bronkiaaliastmaa, keuhkoputkentulehdusta, keuhkokuumetta ja keuhkonlaajentumaa. Tämä keksintö käsittelee myös menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi ja hyödyllisiä välituotteita, joiden C-11 ja C-15 asemien hydroksiryhmissä on suojaryhmät.

Prostaglandiinit ovat C-20 rasvahapon 7-(2 β -oktyylisyklopent-1-yyli)heptaanikarboksyylihappo, myös tunnettu prostaanikarboksyylihappona, johdannaisia ja ovat kaavan:



mukaisia.

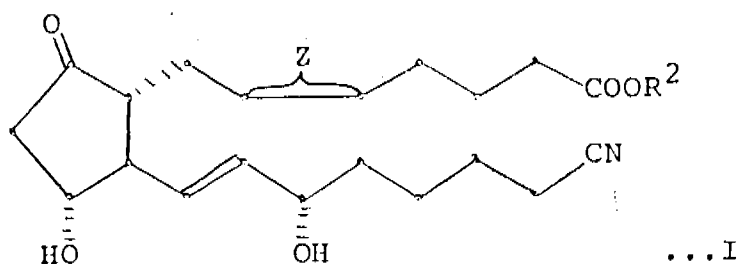
Prostaglandiineja esiintyy luonnossa ja niitä on eristetty joukosta erilaisia nisäkäslähteitä. Niin kutsutun "E-sarjan" luonnollisilla prostaglandiineilla on oksoryhmä C-9:ssä, hydroksiryhmä C-11:ssä trans-asemassa viereiseen C-12:ssä olevaan kahdeksan-hiiliseen sivuketjuun nähden ja Δ -hydroksiryhmä C-15:ssä. Yksittäisiä E-sarjan prostaglandiinien jäseniä voidaan edelleen luonnehtia C-8 ja C-12 sivuketjujen kaksoissidoksien lukumäärän ja sijainnin mukaan. Esimerkiksi prostaglandiinilla E_1 on 13-14 trans kaksoissidos ja prostaglandiinilla E_2 on 13-14 trans kaksoissidos ja 5-6 cis kaksoissidos. Prostaglandiini E_2 on nimeltään myös 9-okso-11 Δ ,15 Δ -dihydroksi-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylihappo, ja sen kaava on seuraava:



E-sarjan prostaglandiinit aiheuttavat suuren määrän erilaisia biologisia ja farmakologisia reaktioita, sekä in vitro että in vivo. Esimerkiksi E-sarjan prostaglandiinit kiihottavat kohdun sileää lihasta, niillä on hypotensiivisiä, diureettisia, keuhkoputkia laajentavia ja antilipolyttisiä vaikutuksia ja niillä on myös vaikutuksia verihiutaleiden kasaantumiseen ja mahahapon eritykseen. (Katso edelleen: Bergstrom et al., Pharmacological Reviews, 20,1 (1968) ja Caton, Progress in Medicinal Chemistry, Butterworths Publications, Ltd., London, 1971, Volume 8, sivu 317). Kuitenkin niiden lääketieteellisen hyödyn lisäämiseksi on toivottavaa saada yh-

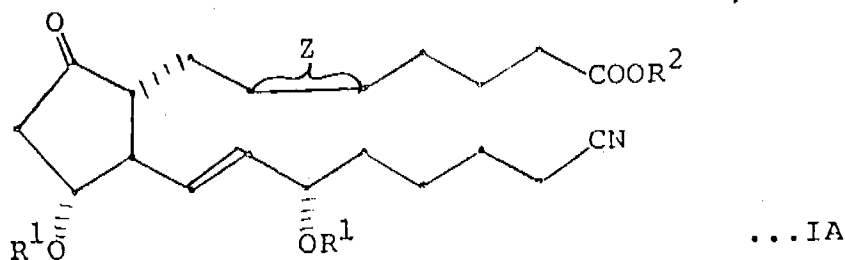
disteitä, joiden toiminta on tarkemmin määriteltä. Esillä oleva keksintö antaa käytettäväksi tiettyjä prostaglandiinien E_1 ja E_2 johdannaisia, joilla on hyödyllisiä keuhkoputkia laajentavia ominaisuuksia, mutta joilla ei ole mitään oleellista vaikutusta kohdun sileään lihakseen ja jonka hypotensiiviset ja mahahapon eritystä estävät vaikutukset ovat pienentyneet.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti annetaan käytettäväksi uusi kaavan



mukainen keuhkoputkia laajentava prostaglandiiniyhdiste, jossa R^2 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai 4-bi-fenyyliiryhmä, ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai cis kaksoissidosta.

Keksintö antaa myös käytettäväksi menetelmän ylläolevan kaavan I mukaisen farmaseuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavan:

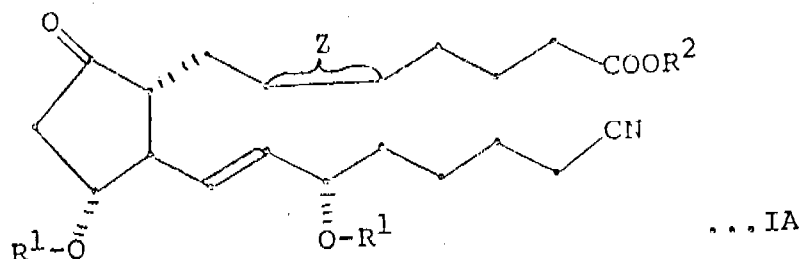


mukaista yhdistettä

jossa R^2 ja Z ovat kuten yllä on määriteltä ja R^1 on hydroksisuoja-ryhmä käsitellään hapolla lieävissä olosuhteissa mainitun suojaryhmän poistamiseksi.

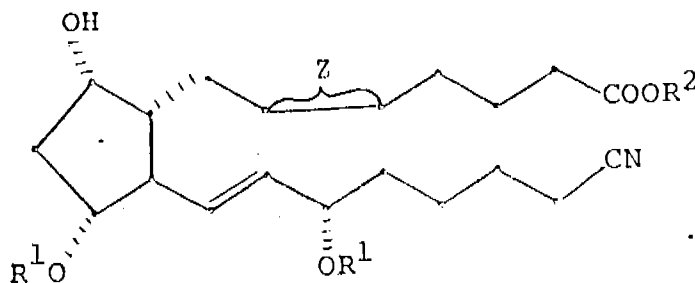
Tämän keksinnön kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä lievittämään bronkokostriktiota ja parantamaan nenän tukkoisuutta nisäkkäissä, erityisesti ihmisissä, jotka tarvitsevat sellaista käsittelyä.

Kaavan IA mukaiset välituotteet ovat uusia ja sen mukaisesti keksintö edelleen antaa käytettäväksi uusia kaavan



mukaisia prostaglandiiniyhdisteitä, joissa R^2 ja Z ovat kuten yllä on määritelty, ja R^1 on hydroksisuojarahma, joka voidaan helposti poistaa lievästi happamissa olosuhteissa. Tyypillisiä esimerkkejä hydroksisuojarahmista, joita voidaan käyttää R^1 :nä ovat 2-tetrahydropyranyyli-, 2-tetrahydrofuranyyli- ja dimetyyli-t-butyylisilyyliryhmät.

Vielä edelleen keksintö antaa käytettäväksi menetelmän yllä olevan kaavan IA mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavan:



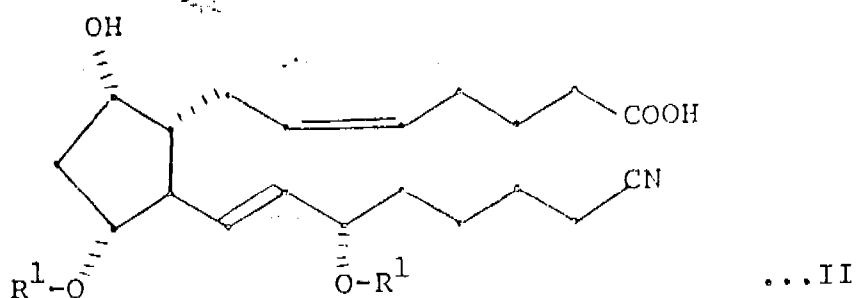
jossa R^2 , Z ja R^1 ovat kuten yllä on määritelty, mukainen yhdiste hapetetaan.

Tämän keksinnön kohteena olevat yhdisteet ovat kaavojen I ja IA mukaiset yhdisteet, ja kuten alan tuntija toteaa, kaavojen I ja IA mukaisissa yhdisteissä on useita asymmetriakeskuksia (asymmetrisesti substituoituja hiiliatomeja). Tässä käytettynä substituentin liittyminen katkoviivoin kaavan I tai IA mukaisen yhdisteen ja kaikkien muiden syklopentaanijohdannaisten syklopentaanirenkaan on tarkoitettu osoittamaan, että substituentti on syklopentaanirenkaan tason alapuolella. Tällaiseen liittymiseen viitataan myös alfa-konfiguraationa (α -konfiguraatio). Päinvastaisesti substituentin

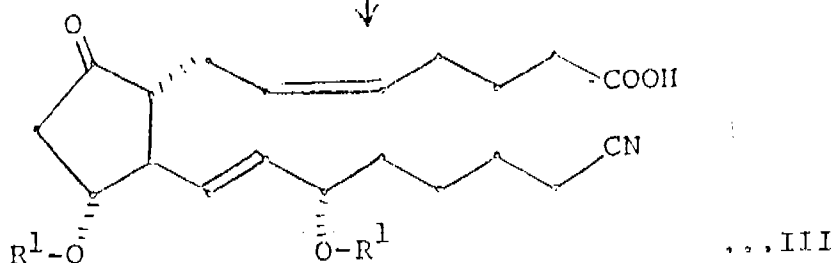
liittyminen jatkuvalle viivalla syklopentaaniyhdisteiden syklopentaanirenkaaseen tässä käytettynä on tarkoitettu osoittamaan tämän substituentin liittymistä 5-jäsenisen renkaan tason yläpuolelta. Tätä jälkimmäistä liittymistä kutsutaan myös beta-konfiguraatioksi (β -konfiguraatio). Kuten yllä on kirjoitettu esittää kaavan I tai IA mukainen yhdiste sen tähden yhtä isomeeriä, jolla on absoluuttiset konfiguraatiot (absoluuttiset stereokemiat) asemissa 8, 11 ja 12, vastaavasti, vastaten konfiguraatioita asemissa 8, 11 ja 12, vastaavasti, luonnossa esiintyvissä E ryhmän prostaglandiineissa (s.o. PGE_1 ja PGE_2), jotka on saatu nisäkäskudoksista. Lisäksi OR^1 - tai OH-substituentin liittyminen katkoviivoin C-15:een kaavan I tai IA mukaisessa yhdisteessä tarkoittaa, että C-15:lla on (S)-konfiguraatio (s.o. OR^1 tai OH ryhmä on β -konfiguraatiossa yleisen prostaglandiinien stereokemiallisen merkitsemistavan mukaan).

Eräs keksinnön mukaisen menetelmän sovellutus sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^2 on vetyatomi ja Z tarkoittaa cis kaksoissidosta, kuvataan seuraavassa kaaviossa A.

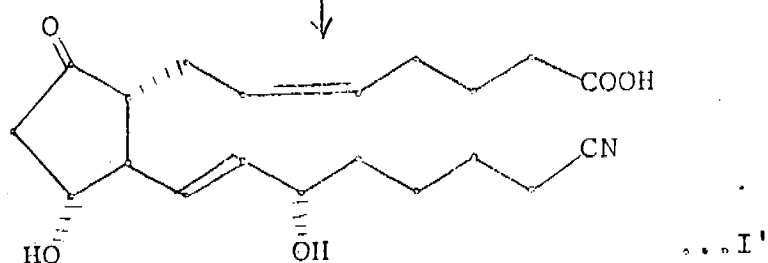
Kaavio A



Askel 1



Askel 2



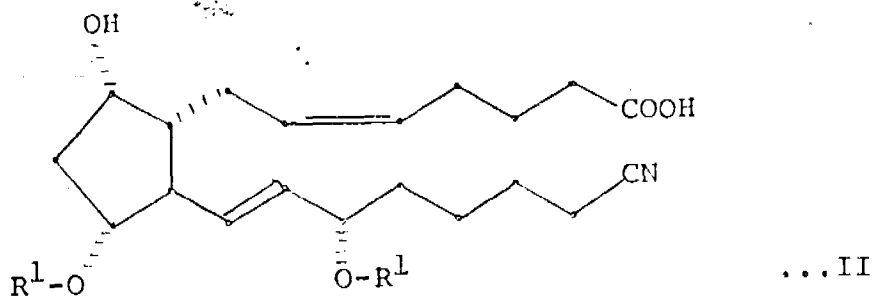
Kaaviossa A kuvatun edullisen sovellutuksen mukaan kaavan II mukainen yhdiste hapetetaan kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi. Vaikkakin voidaan käyttää joukkoa erilaisia alalla tunnettuja hapetusaineita sekundääristen alkoholien hapettamiseksi ketoneiksi, on kromihappo asetonissa (Jones'in reagenssi) erikoisen soveltuva reagenssi. Tyypillisessä menetelmässä kaavan II mukaista yhdistettä asetonissa käsitellään suunnilleen stökiometrisellä määrällä

hapetinta lämpötilassa $0 - -20^{\circ}\text{C}$. Reaktio loppuun 5 minuutin - 1 tunnin aikana. Kaikki ylimääräinen hapetin hajotetaan sitten käyttäen esimerkiksi isopropanolia, ja tuote eristetään tavallisella menetelmällä liuottimella uuttamalla.

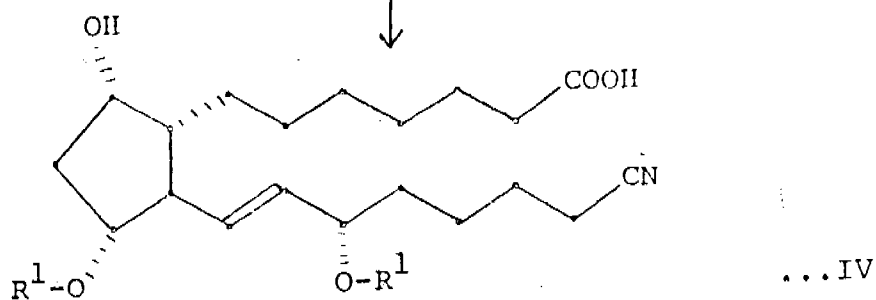
Kaavion askeleella 2 hydroksisuojarahmät R^1 poistetaan kaavan III mukaisesta yhdisteestä, jolloin saadaan kaavan I' mukainen yhdiste, jossa R^2 on vetyatomi ja Z esittää cis kaksoissidosta. Suojaryhmät poistetaan käsittelemällä kaavan III mukaista yhdistettä hapolla lievissä olosuhteissa. R^1 ollessa 2-tetrahydropyranyyli-, 2-tetrahydrofuranyyli- tai dimetyyli-t-butyylisilyyliryhmä, sisältää mukavan suojaryhmän poistamistapa kaavan III mukaisen yhdisteen käsittelyn etikkahapon vesiliuoksella täsmälleen tai suunnilleen 25°C :ssa. Reaktio kuluttaa tavallisesti useita tunteja tullakseen oleellisesti loppuun suoritetuksi, esim. 10-40 tuntia.

Eräässä keksinnön mukaisessa sovellutuksessa kaavan I" mukainen yhdiste, jossa R^2 on vetyatomi ja Z esittää yksinkertaista sidosta, valmistetaan seuraavassa kaaviossa B esitetyllä menetelmällä:

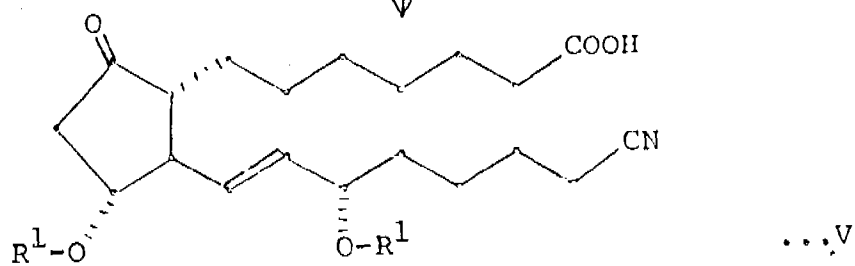
Kaavio B



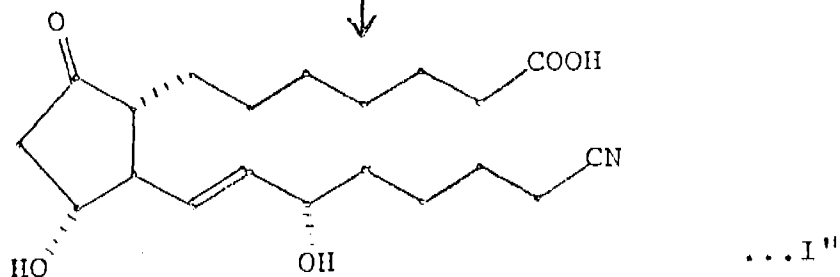
Askel 1



Askel 2



Askel 3

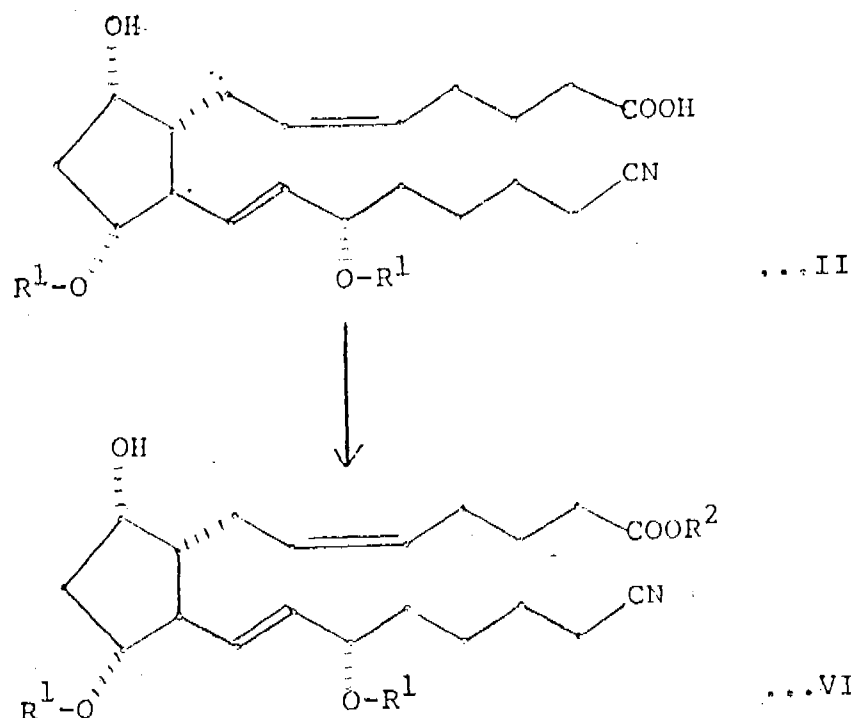


Kaavion B askel 1 on tavallinen hydrausreaktio, ja se suoritetaan tavallisesti sekoittamalla tai ravistelemalla kaavan II mukaisen yhdisteen liuosta vetyilmakehässä, tai vety sekoitetaan inerttiin laimentimeen kuten typpeen tai argoniin katalyyttisen määrän sopivaa metallikatalysaattoria läsnäollessa. Tyypillisiä metallikatalysaattoreita, joita voidaan käyttää, ovat rodium, palladium ja

platina edullisen metallin ollessa palladium. Sopivia liuottimia ovat alkanolit kuten metanoli tai etanoli, eetterit kuten dietyyli-eetteri tai tetrahydrofuraani ja pieni molekyylipainoiset esterit kuten etyyliasetaatti tai butyyliasetaatti. Hydraus suoritetaan yleensä normaali-ilmanpaineessa tai likimain siinä ja täsmälleen tai suunnilleen -20°C :ssa. Palladiumkatalysaattoria käytetään mukavasti 10 % hiilellä suspension muodossa ja sitä on yleensä läsnä määrä 10-50 paino-% laskettuna kaavan II mukaisesta yhdisteestä. Kaavion B askel 1 on selektiivinen hydraus, koska yhdiste II sisältää muitakin pelkistyviä ryhmiä kuin $\text{C}_5\text{-C}_6$ kaksoissidoksen. Sen mukaisesti on tarpeellista tarkkailla vedyn kulutusta ja keskeyttää hydraus, kun vetyä on absorboitunut suunnilleen yksi molekyyliekvivalentti. Hydrattu tuote otetaan yleensä talteen yksinkertaisesti poistamalla katalysaattori suodattamalla ja sitten poistamalla liuotin haihduttamalla tyhjössä.

Kaavion B askel 2:een kuuluu sekundäärisen alkoholi ($-\text{OH}$ ryhmän) hapetus C-9:ssä oksoryhmäksi, ja tämä voidaan suorittaa täsmälleen samalla tavalla kuin aikaisemmin tarkasteltiin hapetettaessa yhdistettä II yhdisteeksi III kaaviossa A. Samalla tavalla kaavion B askeleeseen 3 kuuluu hydroksisuojarahmien R^1 poistaminen, ja tämä voidaan saada aikaan täsmälleen samalla tavalla kuin suojarahmien poistaminen kaavan III mukaisesta yhdisteestä kaaviossa A.

Seuraavassa keksinnön mukaisessa sovellutuksessa kaavan I mukainen yhdiste, jossa COOR^2 on esteröity karboksiryhmä ja Z tarkoittaa cis kaksoissidosta, voidaan valmistaa ensin esteröimällä kaavan II mukaisen yhdisteen karboksiryhmä, jolloin saadaan kaavan VI mukainen yhdiste, kuten alla on kuvattu:



Sitten kaavan VI mukaisen yhdisteen 9-hydroksiryhmä hapetetaan 9-oksoryhmäksi ja suojaryhmät R^1 poistetaan $-OR^1$ ryhmistä asemissa C-11 ja C-15. Hapetusaskel ja suojauksen poistoaskel suoritetaan täsmälleen niinkuin edellä on kuvattu toimittaessa kaavion A askeleilla 1 ja 2.

Kaavan II mukaisen yhdisteen esteröinti, jolloin saadaan kaavan VI mukainen yhdiste, voidaan suorittaa käyttäen tavallisia menetelmiä, joiden tiedetään olevan sopivia prostaglandiiniyhdisteiden esteröimiseksi. Kuitenkin erikoisen soveltuva menetelmä R^2 ollessa alempi alkyyli-ryhmä sisältää sopivan diatsoalkaanin (esim. diatsometaanin tai diatsoetaanin) käytön. Tässä tapauksessa kaavan II mukaisen yhdisteen liuosta reaktiolle inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. eetterissä, käsitellään tiipoittain suunnilleen yhdellä mooliekvivalentilla diatsoalkaania reaktiolle inertissä orgaanisessa liuottimessa. Esteröinti tapahtuu nopeasti, huoneen lämpötilassa tai hiukan sen alapuolella, ja se on täydellinen muutamassa minuutissa. Tuote otetaan talteen yksinkertaisesti haihduttamalla liuotin. 4-bifenyyliiesterit valmistetaan kytkemällä kaavan II mukainen happo 4-fenyyliifenolin kanssa disykloheksyyli-karbodi-imidin avulla.

Samalla tavalla voidaan valmistaa kaavan I mukaisen yhdisteet, joissa COOR^2 tarkoittaa esteröityä karboksiryhmää ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta, kaavan VI mukaisesta yhdisteestä. Kaavan VI mukainen yhdiste hydrataan selektiivisesti, 9-hydroksiryhmä hapetetaan 9-oksoryhmäksi, ja sitten suojaryhmät poistetaan C-11:sta ja C-15:sta, täsmälleen niinkuin on kuvattu kaavion B askeleilla 1, 2 ja 3.

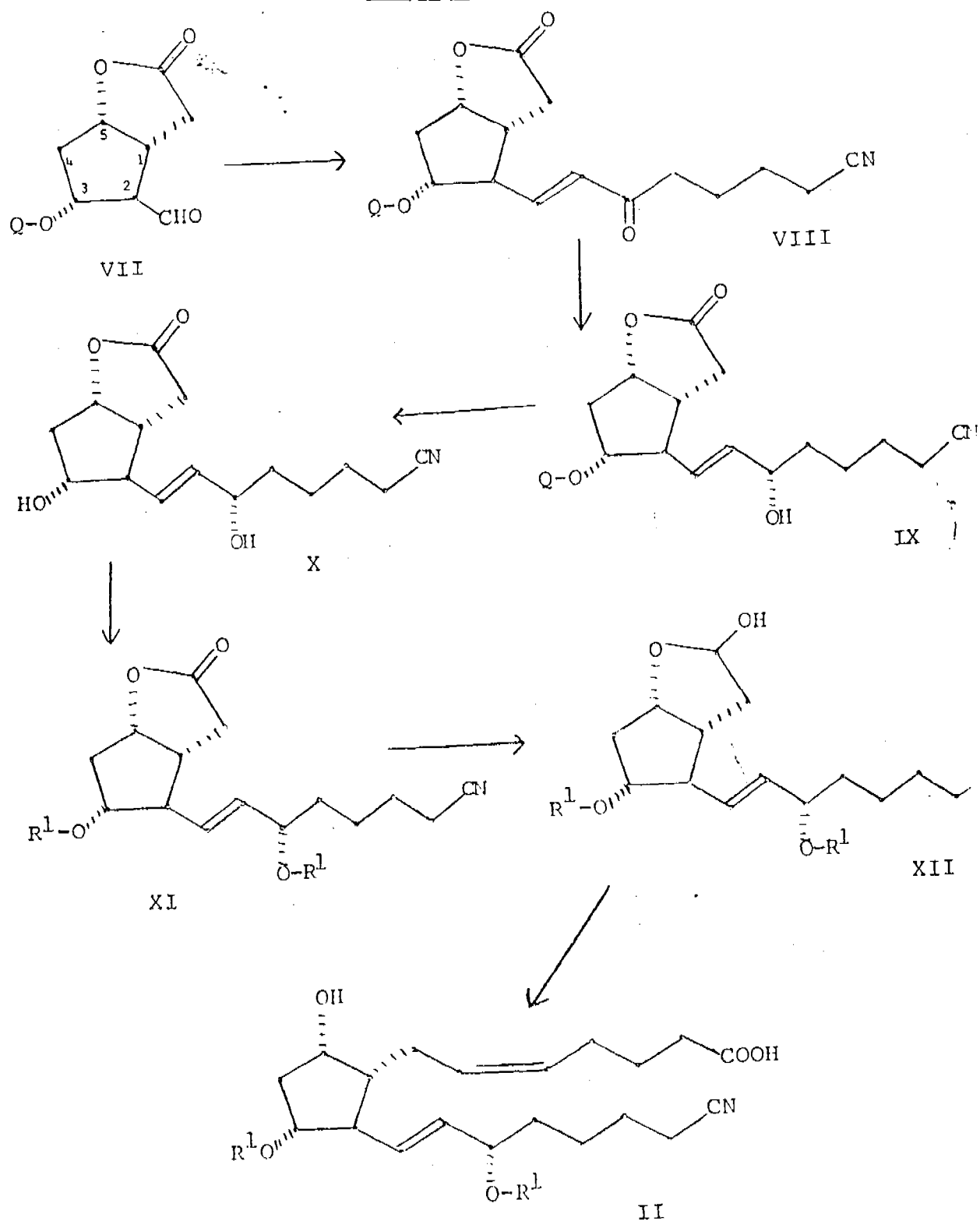
Haluttaessa voidaan käyttää tiettyjä vaihtoehtoisia teitä sellaisten tämän keksinnön mukaisten yhdisteitten valmistamiseksi, joissa COOR^2 tarkoittaa esteröityä karboksiryhmää ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai cis kaksoissidosta. Siten kaavan I mukaiset yhdisteet joissa COOR^2 tarkoittaa esteröityä karboksiryhmää ja Z tarkoittaa cis kaksoissidosta, voidaan valmistaa poistamalla hydroksisuojarühmät kuten on kuvattu kaavion A askeleella 2. Lisäksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa COOR^2 tarkoittaa esteröityä karboksiryhmää ja Z tarkoittaa cis kaksoissidosta, voidaan valmistaa esteröimällä suoraan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on vetyatomi ja Z tarkoittaa cis kaksoissidosta. Alkyyliestereitten valmistamiseksi on esteröinti käyttäen diatsoalkaania erikoisen mukava menetelmä.

Samalla tavalla voidaan sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa COOR^2 tarkoittaa esteröityä karboksiryhmää ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta, valmistaa esteröimällä kaavan IV mukainen yhdiste, jota seuraa 9-hydroksiryhmän hapetus, kuten on kuvattu kaavion B askeleella 2, ja hydroksisuojarühmien poistaminen, kuten on kuvattu kaavion B askeleella 3. Lisäksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa COOR^2 tarkoittaa esteröityä karboksiryhmää ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta, voidaan valmistaa esteröimällä kaavan V mukainen yhdiste, jota seuraa hydroksisuojarühmien poistaminen, kuten on kuvattu kaavion B askeleella 3. Lopuksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on vetyatomi ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta, voidaan esteröidä suoraan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa COOR^2 on esteröity karboksiryhmä ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta. Haluttaessa valmistaa alkyyliesteri on esteröintiä käyttäen sopivaa diatsoalkaania erikoisen mukava menetelmä.

Seuraavassa keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on kuten yllä on määritelty, ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta, voidaan valmistaa vastaavasti yhdisteestä, jossa Z tarkoittaa cis kaksoissidosta, kolmiaskeleisella menetelmällä, jonka muodostaa: (a) C-11 ja C-15 hydroksiryhmien suojaus; (b) C_5-C_6 kaksoissidoksen selektiivinen hydraus matalassa lämpötilassa; ja (c) suojaryhmien poisto C-11:sta ja C-15:sta. Tässä jaksossa on välttämätöntä käyttää suojaryhmää, joka voidaan poistaa hapolla lievissä olosuhteissa. 2-tetrahydropyranyyli- ja 2-tetrahydrofuranyyliryhmiä voidaan käyttää tähän tarkoitukseen, ja edelleen ryhmä, joka on erikoisen mukava on dimetyyli-isopropyyilisilyyliryhmä. Jälkimmäinen suojaryhmä saatetaan paikalleen ja poistetaan vakiomenetelmiä käyttäen. C_5-C_6 kaksoissidoksen selektiivinen hydraus suoritetaan samalla tavalla, kuin on kuvattu aikaisemmin kaavion B askeleella 1.

Kaavan II mukainen yhdiste voidaan valmistaa 2-(3,4-fenyylibentsoyylioksi-5-hydroksi-2-formyyლისyklopent-1-yyli)etikkahapon γ -laktonista, so. kaavan VII mukaisesta yhdisteestä moniaskeleisen jakson mukaan, joka on kuvailtu seuraavassa reaktiokaaviossa C, jossa Q esittää 4-fenyylibentsoyyli-ryhmää ja R^1 on kuten yllä on määritelty:

Kaavio C



Kaavion C ensimmäisellä askeleella kaavan VII mukainen yhdiste kondensoidaan dimetyyli-2-okso-6-syaanoheksyylibosfonaattianionin kanssa, jolloin saadaan α,β -tyydyttämätön ketoni VIII. Kaavan VIII mukaisen yhdisteen pelkistäminen litiumtrietyliboorihydridillä tetrahydrofuraanissa antaa epimeeriseoksen, josta halutun stereokemian mukainen isomeeri (IX) eristetään pylväskromatograafi-

sesti käyttäen silikageeliä. Halutulla isomeerillä on 3-hydroksi-7-syaano-1-heptenyylisivuketjun C-3:ssa (S)-konfiguraatio (so.)

3-hydroksiryhmällä on α -konfiguraatio prostaglandiinien stereoke-mian merkitsemistavan mukaan), ja se on kahdesta isomeeristä vähem-män polaarinen. Kaavan IX mukaisen yhdisteen käsittely kaliumkarbo-naatilla metanolissa poistaa 4-fenyylibentsoyyliryhmän antaen kaa- van X mukaisen yhdisteen. Kaksi sekundääristä alkoholiryhmää suo- jataan ja sitten johdannainen XI pelkistetään hemiasetaaliksi XII (4-karboksi-n-butyylitri)fenyylifosfoniumbromidista johdetun yli- din avulla ja 2 mooliekvivalenttia natriummetyylisulfinyylimetidiä dimetyylisulfoksidissa tuottaa halutun välituotteen II.

2-(3 α -4-fenyylibentsoyylioni-5 α -hydroksi-2 β -formyyli- syklopent-1 α -yyli)etikkahapon γ -laktoni (VII) valmistetaan julkais- tulla menetelmällä: Journal of the American Chemical Society, 99, 1491 (1971).

Kuten edellä on osoitettu, kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa COOR² tarkoittaa vapaata tai esteröityä karboksiryhmää ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai cis kaksoissidosta, ovat hyödyllisiä keuhkoputkia laajentavina aineina. Sen mukaisesti ne ovat hyödyllisiä bronkospasmin ja lisääntyneen nenän tukkoisuuden käsittelyyn nisäkkäillä, erikoisesti ihmisellä, sellaisissa tiloissa kuin bronkiaaliastma, keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume ja keuhon- laajentuma. Näihin tarkoituksiin näitä yhdisteitä voidaan antaa joko yksin tai edullisesti seoksina farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja-aineitten tai laimentimien kanssa prostaglandiinityyppisten yhdisteiden antamiselle tavallisen farmaseuttisen käytännön mukaises- ti. Tämän mukaan esillä oleva keksintö antaa myös käytettäväksi farma- seuttisen seoksen, joka sisältää aktiivisena aineosana oheisen kaavan I mukaista yhdistettä seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen, kantaja-aineen, täyteaineen tai liuottimen kanssa. Siten tämän keksinnön mukaiset keuhkoputkea laajentavat aineet voidaan antaa suun kautta, rektaalisesti, parenteraalisesti, sisään hengittämällä ja onteloon puhaltamalla. Suun kautta käytettäväksi ne valmistetaan esim. tabletteina, kapseleina, liuoksina tai suspen- sioina. Rektaaliseen käyttöön ne valmistetaan suppositorioina. Parenteraaliseen käyttöön, johon kuuluvat lihaksen ja vatsakalvon sisäiset, ihon alaiset ja laskimon sisäiset antamistavat, valmiste- taan aktiivisesta aineosasta steriili liuos, jolloin liuoksen pH

säädetään ja tarkistetaan lisäämällä puskuroivia aineita. Sisään hengittämällä annettavat yhdisteet valmistetaan aerosoleina. Nämä aerosolit sisältävät aktiivista aineosaa, inertin ponnekaasun ja lisäliuottimen ja vapaavalintaisesti myös puskureita ja säilytysaineita. Kuivia jauheita, jotka sisältävät aktiivista aineosaa, voidaan valmistaa annettaviksi onteloihin puhaltamalla.

Kun tämän keksinnön mukaisia keuhkoputkealaajentavia aineita käytetään ihmiseen, valitsee annoksen määräävä lääkäri, ja se vaihtelee yksityisen potilaan iän, painon ja reaktion mukaan, sekä myös potilaan oireitten vakavuuden ja antotien mukaan. Kuitenkin useimmissa tapauksissa tehokas annos täysikasvuiselle on välillä 0,01 - 1,0 mg kilogrammaa ruumiinpainoa kohti vuorokaudessa yhtenä tai jaettuina annoksina.

Seuraavat esimerkit ja valmistukset annetaan yksinomaan lähemmin kuvaamistarkoituksessa.

Esimerkki I

9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylimahppo

Liuokseen, joka sisälsi 800 mg (1,46 mmoolia) 9 α -hydroksi-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylimahppoa 8 ml:ssa asetonia typpi-ilmakehässä -10°C:ssa lisättiin 0,62 ml kromihahppoa (Jones'in reagenssi). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuutin ajan -10°C:ssa ja sitten lisättiin 0,62 ml isopropanolia. 5 minuutin kuluttua reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla ja sitten se pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin tyhjässä. Tämä tuotti 570 mg 9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylimahppoa. Tässä kokeessa käytetty kromihahpo valmistettiin julkaisun Journal of Organic Chemistry 21, 1547 (1956) menetelmän mukaan.

Esimerkki II

9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylimahppo

Liuosta, joka sisälsi 570 mg 9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylimahppoa 25 ml:ssa 65:35 jäätikka-vesi sekoitusta, sekoitettiin typpi-ilmakehässä huoneen lämpötilassa 18 tunnin ajan, sitten se väkevöitiin tyhjässä. Saatu raaka öljy puhdistettiin

pylväskromatograafisesti silikageelillä (100-200 mesh) käyttäen eluenteina kloroformietyyliasetatti seoksia. Vähemmän polaaristen epäpuhtauksien eluoinnin jälkeen 9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylihapo kerättiin viskoosina öljynä, joka painoi 188 mg. Tuotteen IR-spektrissä (CHCl_3) oli voimakkaat absorptiojuovat kohdilla 1710 cm^{-1} ketonikarbonyylille ja 1730 cm^{-1} happokarbonyylille, intensiteetiltään keskinkertainen absorptiojuova kohdalla 970 cm^{-1} trans kaksoisdokselle ja heikko absorptiojuova kohdalla 2235 cm^{-1} nitrilille.

Esimerkki III

9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksyylihapo

Otsakeyhdiste valmistetaan hapettamalla 9-hydroksi-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksyylihapo kromihapolla asetonissa käyttäen esimerkin I menettelyä.

Esimerkki IV

9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksyylihapo

9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksyylihapon hydrolyysi käyttäen etikahapon vesiliuosta esimerkin II menettelyn mukaan tuottaa otsakeyhdisteen.

Esimerkki V

Metyyli-9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaatti

Liuokseen, joka sisälsi 363 mg (1 mmooli) 9-okso-11 α ,15 α -di(hydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylihapoa 10 ml:ssa eetteriä, lisättiin 2 ml diatsometaanin 0,5 M liuosta eetterissä. 2 minuutin kuluttua eetteriliuos pestiin natriumkarbonaatilla, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin otsakeyhdiste.

Esimerkki VI

9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylihapon reaktio diatsoetaanin, diatsopropaanin ja diatsobutaanin kanssa vastaavasti, esimerkin V menetelmän mukaan, tuottaa:

etyyli-9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia;
 propyyli-9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia;
 ja butyyli-9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia,
 vastaavasti.

Esimerkki VII

9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-keenikarboksyylihapon reaktio diatsometaanin, diatsopropaanin ja diatsobutaanin kanssa vastaavasti, esimerkin V menettelyn mukaan, tuottaa:

metyyli-9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-keenikarboksylaattia;
 propyyli-9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-keenikarboksylaattia; ja
 butyyli-9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-keenikarboksylaattia,
 vastaavasti.

Esimerkki VIII

Jokaisen valmistuksen I mukaisen alkyylä 9 α -hydroksi-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaatin hapetus kromihapolla asetonissa, esimerkin I menetelmän mukaan, tuottaa:

metyyli-9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia;
 etyyli-9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia; ja
 butyyli 9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia,
 vastaavasti.

Esimerkki IX

Jokaisen esimerkin VIII mukaisen alkyylä 9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaatin hydrolyysi etikkahapon vesiliuoksen kanssa esimerkin II menettelyn mukaan tuottaa:

metyyli-9-okso-11 Δ ,15 Δ -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia;

etyyli-9-okso-11 Δ ,15 Δ -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia;

ja butyyli-9-okso-11 Δ ,15 Δ -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia,
vastaavasti.

Esimerkki X

Jokainen valmistuksen I mukainen alkyylili 9 Δ -hydroksi-11 Δ ,15 Δ -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaatti hydrataan valmistuksen H menetelmän mukaan ja sitten tuote hapetetaan kromihapolla asetonissa esimerkin I menetelmän mukaan. Tämä tuottaa:

metyyli 9-okso-11 Δ ,15 Δ -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksylaattia;

etyyli 9-okso-11 Δ ,15 Δ -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksylaattia; ja
butyyli 9-okso-11 Δ ,15 Δ -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksylaattia,
vastaavasti.

Esimerkki XI

Jokaisen esimerkin X mukaisen alkyylili 9-okso-11 Δ ,15 Δ -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksylaatin hydrolyysi etikkahapon vesiliuoksen kanssa esimerkin II menetelmän mukaan tuottaa:

metyyli 9-okso-11 Δ ,15 Δ -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksylaattia;

etyyli 9-okso-11 Δ ,15 Δ -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksylaattia; ja

butyyli 9-okso-11 Δ ,15 Δ -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksylaattia,
vastaavasti.

Esimerkki XII

4-bifenyyli 9-okso-11 Δ ,15 Δ -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaatti

109 mg (0,3 mmoolia) 9-okso-11 Δ ,15 Δ -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylihappoa ja 510 mg

(3 mmoolia) 4-fenyylifenolia 10 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania sisältävään liuokseen lisättiin kahdessa yhtäsuuressa annoksessa 30 minuutin välein kaikkiaan 3,30 ml (0,33 mmoolia) 0,1 M disykloheksyylikarbodiimidiliuosta dikloorimetaanissa. Reaktioseosta sekoitettiin noin 25°C:ssa typpi-ilmakehässä yli yön ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjössä. Jäännös puhdistettiin pylväs-kromatografisesti silikageelillä, joka tuotti 127 mg otsaketuotetta.

Esimerkki XIII

9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-
eenikarboksyylihapon, 9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylihapon
ja 9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-
trans-prost-13-eenikarboksyylihapon esteröinti vastaavasti 4-fenyy-
lifenolilla esimerkin XII menetelmän mukaan tuottaa seuraavat yh-
disteet:

4-bifenylyyli-9-okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-
trans-prost-13-eenikarboksylaatti;

4-bifenylyli-9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
19-syaano-2-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaatti; ja

4-bifenylyyli-9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksylaatti,
vastaavasti.

Esimerkki XIV

4-bifenylyyli-9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaatin
hydrolyysi esimerkin II menetelmän mukaan tuottaa 4-bifenylyyli-9-
okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-
dieenikarboksylaattia.

Samalla tavalla 4-bifenylyyli-9-okso-11 α ,15 α -di(tetrahydro-
pyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksylaatin
hydrolyysi esimerkin II menetelmän mukaan tuottaa 4-bifenylyyli-9-
okso-11 α ,15 α -dihydroksi-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-eenikarboksy-
laattia.

Valmistus A

Dimetyyli-2-okso-6-syaanoheksyylifosfonaatti

Sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 33,8 g (270 mmoolia) dimetyylimetyylifosfonaattia 340 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, jäähdytettynä -78°C :een typpi-atmosfäärissä, lisättiin sekoittimen 120 ml 2,25 M n-butyylilitiumin liuosta heksaanissa. Lämpötila pidettiin välillä -78 ja -65°C lisäyksen ajan. Seosta sekoitettiin 5 minuutin ajan -78°C :ssa ja sitten lisättiin tipoitain 20,9 g (135 mmoolia) etyyli 5-syaanopentanoaattia 5 minuutin aikana, pitäen lämpötila alueella -78 - -70°C . Kun oli kulunut tunti -78°C :ssa, reaktioseoksen annettiin lämmetä 25°C :seen, se neutraloitiin käyttäen 20 ml jääetikkaa ja sitten haihtuvat aineosat poistettiin haihduttamalla tyhjössä. Hyytelömainen jäännös liuotettiin 50 ml:aan vettä, joka uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset uutteen pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljyväinen jäännös. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin 20,6 g dimetyyli-2-okso-6-syaanoheksyylifosfonaattia, kp. $146-62^{\circ}\text{C}$. (0,1-0,2 mm). Tuotteen NMR-spektri (CDCl_3) osoitti absorptioita kohdilla 3,76 ppm (dubletti, J:11,5 cps, 6H) ja 3,18 ppm (dubletti, J = 22,5, 2H).

Valmistus B

2-(3-(4-fenyylibentsoyylioksi)-5-hydroksi-2-(3-okso-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yyli)etikkahapon γ -laktoni

Liuokseen, joka sisälsi 14,0 ml (31,4 mmoolia) 2,25M n-butyylilitiumia heksaanissa, 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin typpi-ilmakehässä, noin 0°C :ssa tipoitain 8,0 g (3,43 mmoolia) dimetyyli 2-okso-6-syaanoheksyylifosfonaattia. Liuosta sekoitettiin noin 0°C :ssa 10 minuutin ajan, ja sitten 10,0 g (28,6 mmoolia) 2-(3-(4-fenyylibentsoyylioksi)-5-hydroksi-2-(3-okso-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yyli)etikkahapon γ -laktonia lisättiin. Jäähdytyschaude poistettiin, seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan, ja sitten se säädettiin jääetikalla pH:hon 5. Seos väkevöitiin tyhjössä, ja jäännös liuotettiin 150 ml:aan metyleenikloridia. Orgaaninen faasi pestiin jaksottain vedellä, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolavedellä, ja sitten se kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin keltaiseksi öljyksi. Tämän raakatuotteen puhdistus sili-kageelikromatografiolla käyttäen bentseenietyyliasettaattia eluentina tuotti 2-(3-(4-fenyylibentsoyylioksi)-5-hydroksi-2-(3-okso-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yyli)etikka-

hapon γ -laktonia keltaisena vaahtona, joka painoi 6,00 g. Tuotteen IR-spektrissä (CHCl_3) oli absorptiojuovat kohdilla 1775 cm^{-1} laktonikarbonyylille, 172 cm^{-1} esterikarbonyylille, 1675 ja 1630 cm^{-1} ketonikarbonyylille ja 975 cm^{-1} trans kaksoissidokselle.

Valmistus C

2-(3 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-5 α -hydroksi-2 β -(3 α -hydroksi-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1 α -yyli)etikkahapon γ -laktoni ja

2-(3 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-5 α -hydroksi-2 β -(3 β -hydroksi-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1 α -yyli)etikkahapon γ -laktoni

Liuokseen, joka oli jäädytetty -45°C :seen typpi-ilmakehässä ja joka sisälsi 6,0 g (13,1 mmoolia) 2-(3 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-5 α -hydroksi-2 β -(3-okso-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1 α -yyli)etikkahapon γ -laktonia 130 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin tipoittain 13,0 ml litiumtrietyliboorihydridin 1,0M liuosta tetrahydrofuraanissa. Kun reaktioseosta oli sekoitettu 45 minuutin ajan, se tukahdutettiin lisäämällä 50 ml 9:1 vesi-jää-etikka seosta. Reaktion annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, sitten tetrahydrofuraani poistettiin kiertohaihdutuksella. Vesikerros uutettiin metyleenikloridilla (3 x 100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti) ja väkevöitiin valkeaksi vaahdoksi. Tämän raakatuotteen puhdistus silikageelillä (60-200 mesh) pylväskromatografisesti käyttäen bentseeni-etyyliasetattiseoksia eluentteina (250 ml fraktiot) tuotti 2-(3 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-5 α -hydroksi-2 β -(3 α -hydroksi-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1 α -yyli)etikkahapon γ -laktonia värittömänä öljynä, joka painoi 3,40 g. Pylvään edelleen eluointi tuotti 2,12 g 2-(3 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-5 α -hydroksi-2 β -(3 β -hydroksi-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1 α -yyli)etikkahapon γ -laktonia viskoosina öljynä. Molempien kahden tuotteen IR-spektreissä esiintyi absorptiojuovat kohdilla 1775 cm^{-1} laktonikarbonyylille, 1715 cm^{-1} esterikarbonyylille ja 965 cm^{-1} trans kaksoissidokselle.

Valmistus D

2-(3 α ,5 α -dihydroksi-2 β -(3 α -hydroksi-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1 α -yyli)etikkahapon γ -laktoni

Heterogeenista seosta, joka sisälsi 3,40 g (7,42 mmoolia) 2-(3 α -(4-fenyylibentsoyylioksi)-5 α -hydroksi-2 β -(3 α -hydroksi-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1 α -yyli)etikkahapon γ -laktonia, 34 ml absoluuttista metanolia ja 1,28 g hienoksi jauhettua

vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tunnin ajan ja sitten se jäähdytettiin 0°C:seen. Jäähdytettyyn liuokseen lisättiin 18,5 ml 1,0N kloorivetyhapon vesiliuosta. Kun oli sekoitettu 0°C:ssa vielä 10 minuutin ajan, 34 ml vettä lisättiin ja metyyli 4-fenyylibentsoaatti, joka saostui, kerättiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin haihduttamalla tyhjössä ja sitten se uutettiin etyyliasetaatilla (3x). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin, jolloin saatiin 1,27 g 2-(3,5-di-hydroksi-2 β -(3-hydroksi-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)-syklopent-1-yyli)etikkahapon γ -laktonia öljynä. IR-spektri (CHCl_3) näytti voimakkaan absorptiojuovan kohdalla 1775 cm^{-1} laktonikarbonyylille, keskinkertaisen absorptio- 975 cm^{-1} :ssä trans kaksois-sidokselle ja heikon absorptio- 2230 cm^{-1} :ssä nitrilille.

Valmistus E

2-(5-hydroksi-3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2 β -(3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yyli)etikkahapon γ -laktoni

Liuokseen, joka sisälsi 1,27 g (4,66 mmoolia) 2-(3,5-di-hydroksi-2 β -(3-hydroksi-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yyli)etikkahapon γ -laktonia 13 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia ja 1,3 ml 2,3-dihydropyraania, lisättiin 0°C:ssa kuivassa typpi-ilmakehässä muutamia kiteitä 4-tolueenisulfonihapon monohydraattia. Kun reaktioseosta oli sekoitettu 15 minuutin ajan, se yhdistettiin 130 ml:aan eetteriä. Eetteriliuos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (1 x 30 ml), sitten kyllästetyllä suolavedellä (1 x 15 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 2,21 g raakaa 2-(5-hydroksi-3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2 β -(3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yyli)etikkahapon γ -laktonia, joka käytettiin puhdistamatta.

Valmistus F

2-(5-hydroksi-3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2 β -(3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yyli)asetaldehydi γ -hemiasetaali

Liuosta, joka sisälsi 2,29 g (4,91 mmoolia) 2-(5-hydroksi-3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2 β -(3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yyli)etikkahapon γ -laktonia 25 ml:ssa kuivaa tolueenia, jäähdytettiin -78°C:seen kuivassa typpi-ilmakehässä. Tähän jäähdytettyyn liuokseen lisät-

tiin 6,1 ml di-isobutyrylialumiinihydridin 20 % liuosta n-heksaanissa tipoittein sellaisella nopeudella, ettei sisäinen lämpötila noussut yli -65°C (15 minuuttia). Vielä 60 minuutin sekoittamisen jälkeen -78°C :ssa lisättiin vedetöntä metanolia, kunnes kaasun kehitys lakkasi. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sitten se väkevöitiin tyhjössä. Saatua öljyä sekoitettiin metanolissa ja alumiinisuoloat poistettiin suodattamalla. Suodoksen väkevöinti tuotti raakatuotteen, joka puhdistettiin silikageelillä (60-200 mesh) pylväkskromatograafisesti eluoiden bentseeni-etyyliasetaatilla seoksella. Vähemmän polaaristen epäpuhtauksien poistamisen jälkeen saatiin 2-(5-hydroksi-3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2 β -(3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yl)asetaldehydi γ -hemiasetaali viskoo-sina öljynä, joka painoi 1,79 g. Puhdistetun tuotteen IR-spektrissä (CHCl_3) oli intensiteetiltään keskinkertainen absorptiojuova kohdalla 975 cm^{-1} trans kaksoissidokselle eikä mitään absorptiota spektrin karbonyylialueella.

Valmistus G

9-hydroksi-11,15-di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylihappo

Liuokseen, joka sisälsi 5,31 g (12,0 mmoolia) 4-karboksi-n-butyryli)trifenyylifosfoniumbromidia kuivassa typpi-ilmakehässä 12 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia, lisättiin 13,4 ml (23,5 mmoolia) 1,76 M natriumetyylisulfinyyliimidililiuosta dimetyylisulfoksidissa. Tähän punaiseen ylidiliuokseen lisättiin tipoittein liuos, joka sisälsi 1,79 g (4,0 mmoolia) 2-(5-hydroksi-3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2 β -(3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-7-syaano-trans-1-hepten-1-yyli)syklopent-1-yl)asetaldehydi γ -hemiasetaalia 5,0 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia 20 minuutin kuluessa. Vielä tunnin sekoituksen jälkeen huoneen lämpötilassa reaktioseos kaadettiin jääveteen. Emäksinen vesiliuos tehtiin happamaksi pH:hon ~ 3 10 % kloorivetyhapon vesiliuoksella. Hapan liuos uutettiin etyyliasetaatilla (3x) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä (2x), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä jäännös. Tämä kiinteä jäännös puhdistettiin silikageelikromatograafisesti käyttäen kloroformi-etyyliasetaatia eluentteina, jolloin saatiin 1,31 g 9-hydroksi-11,15-di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarbok-

syylihappoa. Puhdistetun tuotteen IR-spektrissä oli vahva absorptiojuova kohdalla 1710 cm^{-1} happokarbonyylille, intensiteetiltään keskinkertainen absorptiojuova kohdalla 970 cm^{-1} trans kaksoissidokselle ja heikko absorptiojuova kohdalla 2230 cm^{-1} nitrilille.

Valmistus H

9 β -hydroksi-11 β ,15 β -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-trans-prost-13-keenikarboksyylihappon

Suspensiota, joka sisälsi 200 mg 10 % palladiumia hiilellä 30 ml:ssa etanolia, sekoitettiin vetyilmakehässä normaali-ilmanpaineessa -20°C :ssa kunnes vedyn kulutus lakkasi. Sitten lisättiin liuos, joka sisälsi 1,0 g 9 β -hydroksi-11 β ,15 β -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylihappoa 5 ml:ssa etanolia -20°C :ssa, ja hydrausta jatkettiin -20°C :ssa, kunnes vetyä oli absorboitunut yksi mooliekvivalentti. Suodatettu reaktioseos haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin otsakeyhdiste.

Valmistus I

9 β -hydroksi-11 β ,15 β -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksyylihapon reaktio diatsometaanin, diatsoetaanin ja diatsobutaanin kanssa, vastaavasti, esimerkin V menetelmän mukaan, tuottaa:

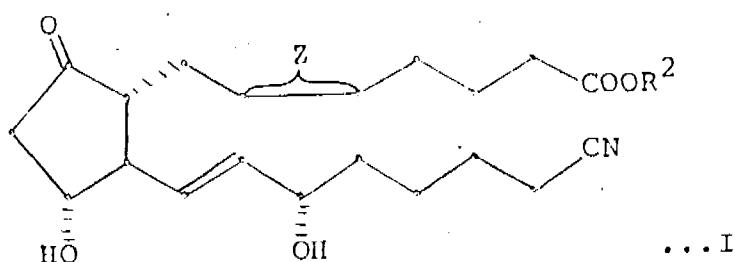
metyyli 9 β -hydroksi-11 β ,15 β -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia;

etyyli 9 β -hydroksi-11 β ,15 β -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia; ja

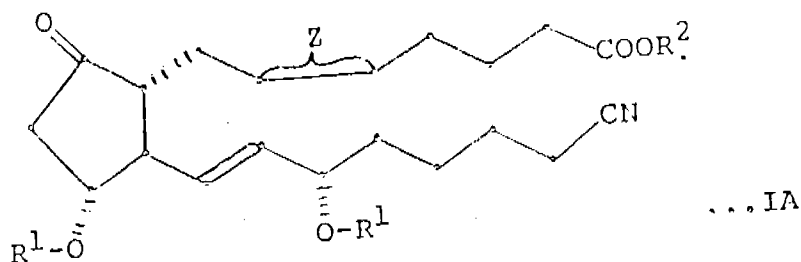
butyyli 9 β -hydroksi-11 β ,15 β -di(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-syaano-20-nor-cis-5-trans-13-prosta-5,13-dieenikarboksylaattia, vastaavasti.

Patenttivaatimukset.

1. Kaavan:



jossa R^2 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai 4-bifenylyyliryhmä ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai cis kaksoissidosta, mukaisen farmaseuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistusmenetelmää, t u n n e t t u siitä, että siinä käsitellään kaavan:



jossa R^2 ja Z ovat kuten on määriteltä ja R^1 on hydroksisuojarahma, mukaista yhdistettä hapolla lievissä olosuhteissa mainitun suojarahman poistamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on 2-tetrahydropyranyyli-

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on 2-tetrahydrofuranyyli- tai dimetyyli-t-butyyli-

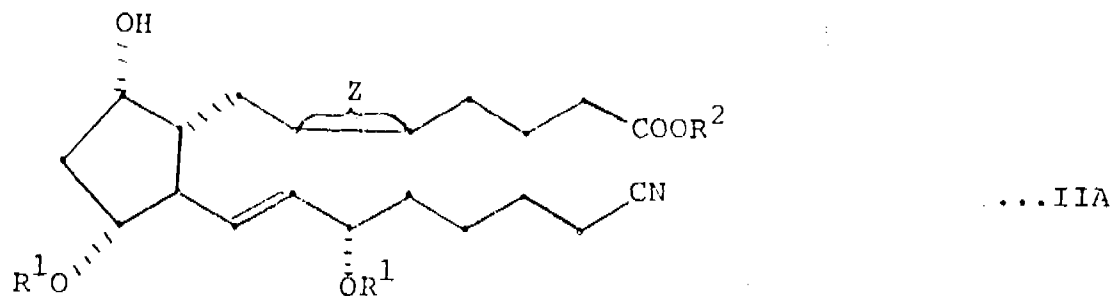
4. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on vetyatomi.

5. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Z on yksinkertainen sidos.

6. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 poistetaan käyttämällä etikkahapon vesiliuosta.

7. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 poistetaan käyttämällä etikkahapon vesiliuosta lämpötilassa noin 25°C .

8. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että välituote IA valmistetaan hapettamalla kaavan:



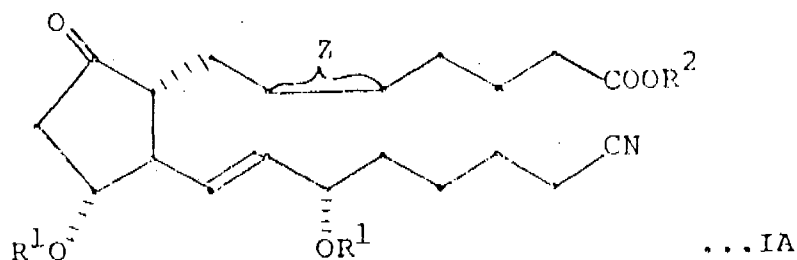
mukainen yhdiste, jossa R^2 , Z ja R^1 ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritetty.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hapetus suoritetaan kromihapolla asetonissa lämpötilassa välillä $0 - -20^{\circ}\text{C}$.

10. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 kaavassa I ollessa vetyatomi se muutetaan alkyyliryhmäksi esteröimällä sopivalla diatsoalkaaniyhdisteellä.

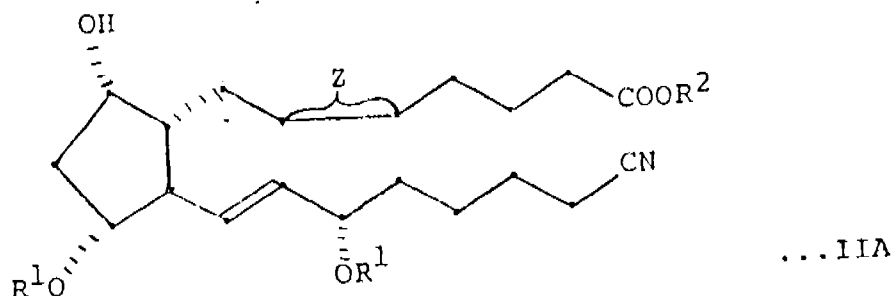
11. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 kaavassa I ollessa vetyatomi se muutetaan 4-bifenyyliyliryhmäksi esteröimällä 4-fenyylifenolilla.

12. Kaavan:



mukaisen yhdisteen valmistusmenetelmä

jossa R^2 , Z ja R^1 ovat kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1, t u n n e t t u siitä, että siinä hapetetaan kaavan:

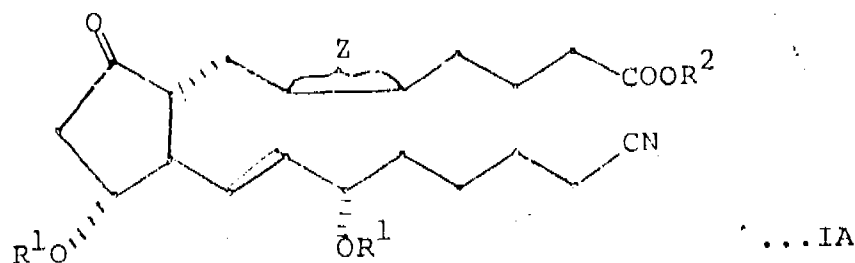


mukainen yhdiste, jossa R^2 , Z ja R^1 ovat kuten yllä on määritelty.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on vetyatomi ja Z on cis kaksoissidos.

14. Jomman kumman patenttivaatimuksista 12 tai 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hapetus suoritetaan kromihapolla asetonissa lämpötilassa välillä 0 - -20°C.

15. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on kaavan:



mukainen, jossa R^1 on hydroksisuojarahyhmä, joka voidaan poistaa lievästi happamissa olosuhteissa, R^2 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai 4-bifenyyliyliryhmä ja Z tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai cis kaksoissidosta.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on 2-tetrahydropyranyyliryhmä.

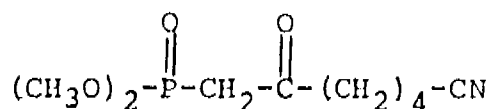
17. Patenttivaatimuksen 15 tai 16 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^2 on vetyatomi.

18. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 15-17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Z tarkoittaa cis kaksoissidosta.

19. Farmaseuttisen seoksen valmistusmentelmä, t u n n e t t u

siitä, että kaavan I mukainen yhdiste, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen, kantaja-aineeseen, täyteaineeseen tai liuottimeen.

20. Kaavan



mukaisen dimetyyli 2-okso-6-syaanoheksyylifosfonaatin valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että dimetyyli-metyylifosfonaatti kondensoidaan etyyli-5-syaanopentanoaatin kanssa n-butyylilitiumin läsnäollessa.

21. Dimetyyli 2-okso-6-syaanoheksyyli-fosfonaatti, t u n n e t t u siitä, että

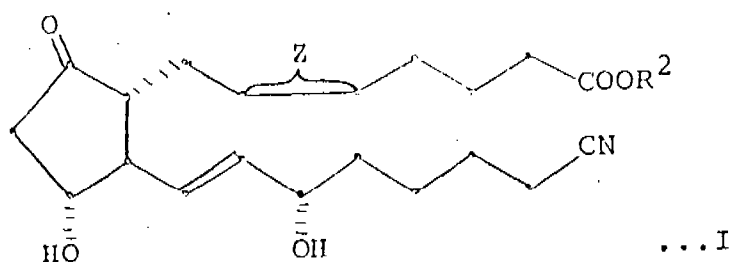
se on kaavan

$$(\text{CH}_3\text{O})_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_4-\text{CN}$$

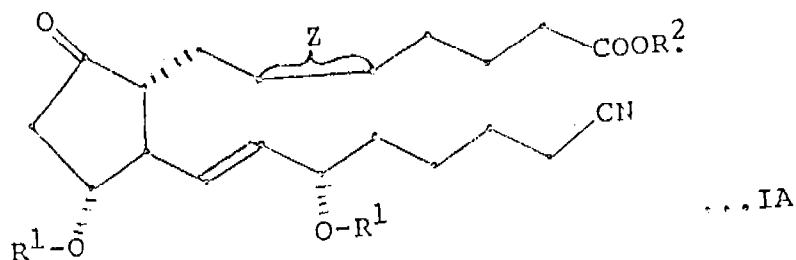
mukainen.

Patentkrav.

1. Förfarande för framställning av en farmaceutiskt aktiv förening med formeln



vari R^2 är en väteatom en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en 4-bifenylgrupp, och Z betecknar en enkelbindning eller en cis-dubbelbindning, k ä n n e t e c k n a t därav, att man behandlar en förening med formeln



vari R^2 och Z är som ovan angivits och R^1 är en hydroxiskyddsgrupp, med syra under svaga förhållanden för avlägsnande av nämnda skyddsgrupp.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är 2-tetrahydropyranyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är 2-tetrahydrofuranyl eller dimetyl-t-butylsilyl.

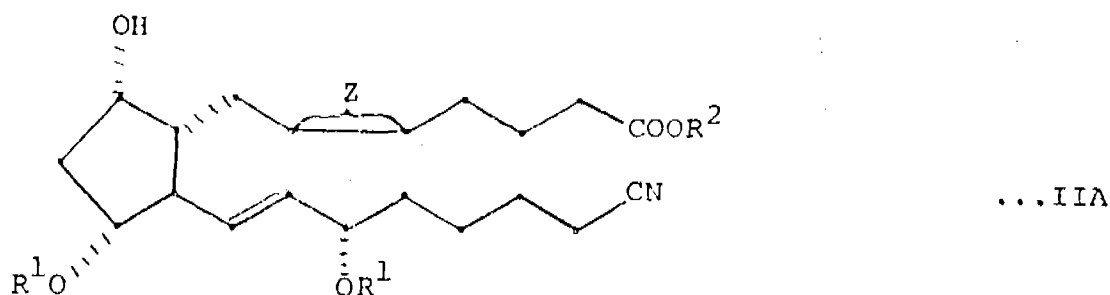
4. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 är väte.

5. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att Z är en enkelbindning.

6. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 avlägsnas under användande av vattenhaltig ättiksyra.

7. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 avlägsnas under användande av vattenhaltig ättiksyra vid en temperatur av ca. 25°C .

8. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att mellanprodukten med formel IA framställs genom oxiderande av en förening med formeln



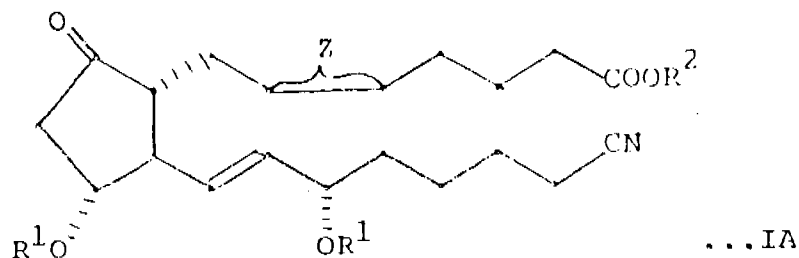
vari R^2 , Z och R^1 är som angivits i patentkravet 1.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidationen utföres med kromsyra i aceton vid en temperatur från 0° till -20°C .

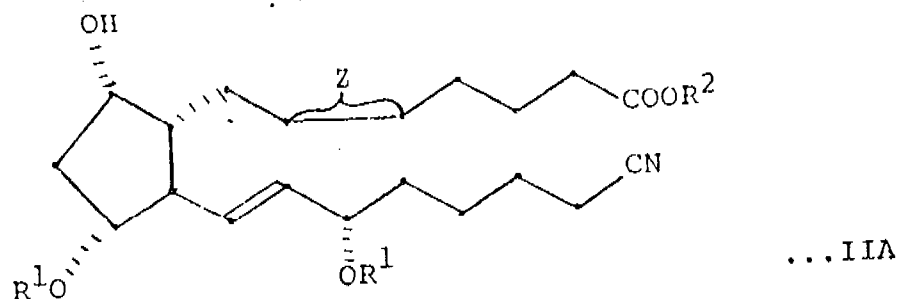
10. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att då R^2 i formel I är väte omvandlas det till en alkylgrupp genom förestring med en lämplig diazoalkanförening.

11. Förfarande enligt något av patentkraven 1-9, k ä n n e t e c k n a t därav, att då R^2 i formel I är väte omvandlas det till en 4-bifenylgrupp genom förestring med 4-fenylfenol.

12. Förfarande för framställning av en förening med formeln



vari R^2 , Z och R^1 är som definierats i patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man oxiderar en förening med formeln

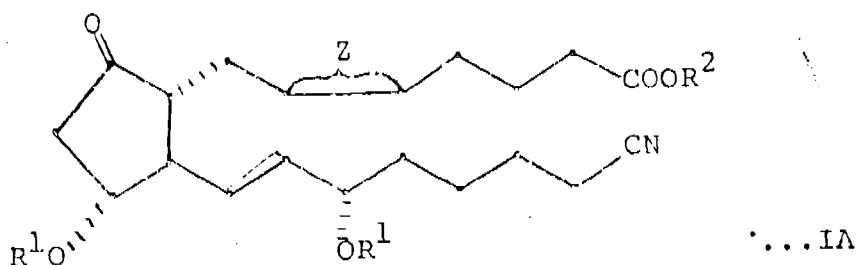


vari R^2 , Z och R^1 är som ovan angivits.

13. Förfarande enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R^2 är väte och Z är en cis-dubbelbindning.

14. Förfarande enligt något av patentkravet 12 eller 13,
k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidationen utföres med kromsyra
i aceton vid en temperatur från 0° till -20°C .

15. Förening, k ä n n e t e c k n a d av formeln



vari R^1 är en hydroxiskyddsgrupp, som kan avlägsnas under svaga,
syra förhållanden, R^2 är en väteatom, en alkylgrupp med 1-4
kolatomer eller en 4-bifenylgrupp och Z betecknar en enkelbindning
eller en cis-dubbelbindning.

16. Förening enligt patentkravet 15, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R^1 är 2-tetrahydropyranyl.

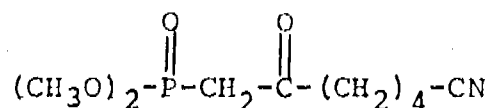
17. Förening enligt patentkravet 15 eller 16, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^2 är väte.

18. Förening enligt något av patentkraven 15-17, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att Z betecknar en cis-dubbelbindning.

19. Förfarande för framställning av en farmaceutisk

komposition, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar en förening med formeln I enligt definitionen i patentkravet 1 med ett farmaceutiskt godtagbart utspädningsmedel, en dito bärare, fyllmedel eller lösningsmedel.

20. Förfarande för framställning av dimetyl-2-oxo-6-cyanohexylfosfonat med formeln



k ä n n e t e c k n a t därav, att dimetyl-metylfosfonat kondenseras med etyl-5-cyanopentanoxet i närvaro av n-butyllitium.

21. Dimetyl-2-oxo-6-cyanohexyl-fosfonat, k ä n n e t e c k n a t av formeln

