

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 762386 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762386

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.08.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.08.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 23.02.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

22.08.1975 GB 7534969

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House, Millbank London SW1, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bowler, Jean, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Prostaani johdannaisia

Prostaderivat

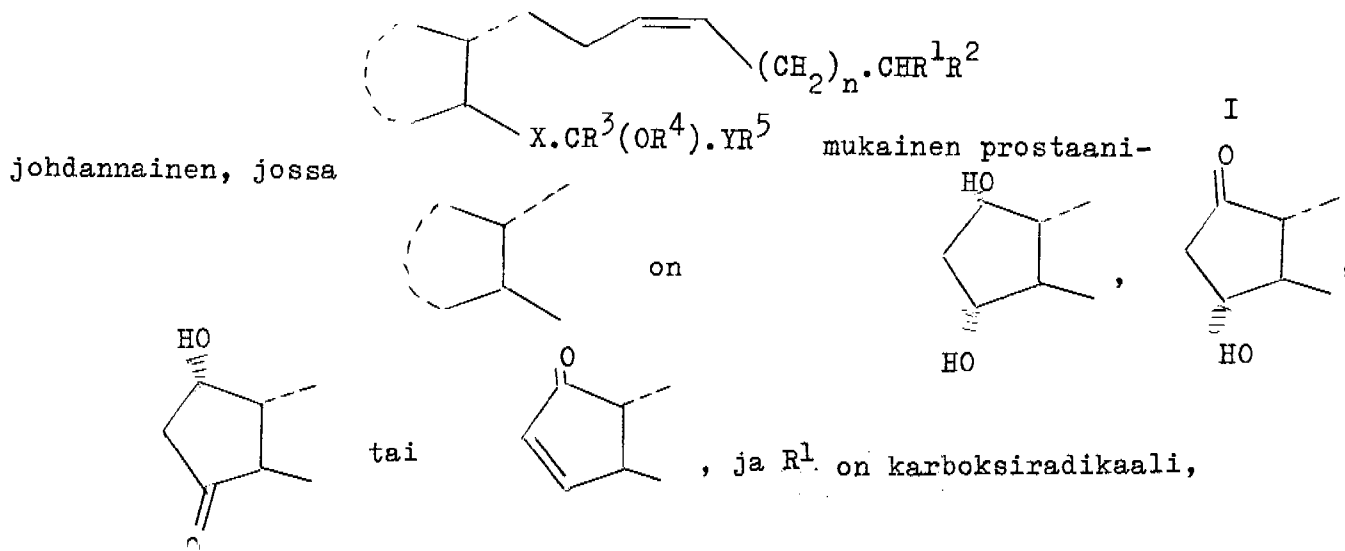
Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House, Millbank,
Lontoo SW1P 3JF Englanti

7.11.1968 Lontoon yhdistysten kassan post Egiptiin

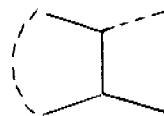
Prostaanijohdannaisia - Prostanderivat

Keksinnön kohteena ovat uudet prostaanijohdannaiset ja erityisesti uudet 4-prosteenijohdannaiset, joilla on korkea luteolyyttinen aktiivisuus. Uudet yhdisteet sopivat senvuoksi käytettäväksi hedelmöitystä ehkäisevinä aineina tai kiimasyklin säätelyyn eläimillä. Joillakin yhdisteistä on myös korkea aktiivisuus verihutaleiden kasaumien ehkäisijöinä. Yhdisteillä saat-
taa myös olla käyttöä synnytyspolttujen alkuunpanijoina tai raskauden ennen-
aikaisina päättäjinä, tai hypotensiivinä, keuhkoputkikouristusten helpot-
tajina tai mahahapon erittymisen ehkäisijöinä.

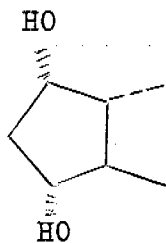
Keksinnön mukaan valmistetaan kaavan



tai C_{2-12} -alkoksikarbonyyliradikaali, tai



on



, ja R^1 on hydroksimetyyli- tai C_{2-12} -alkoksimetyyli-

radikaali, R^2 , R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kukin erikseen vetyatomi tai C_{1-5} -alkyyli, X on etyleeni- tai trans-vinyleeniradikaali, Y on C_{1-5} -alkyleenioksiradikaali, jonka happiatomi on liittynyt R^5 :een, C_{1-5} -alkyleeniradikaali tai suora sidos, R^5 on fenyyli- tai naftyylliradikaali, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, nitroradikaalilla tai C_{1-5} -alkyyli-, alkoksi- tai halogeenialkyylliradikaalilla, ja n on 1-4, sekä sellaisten yhdisteiden, joissa R^1 on karboksiradikaali, farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävät suolat.

R_1 ollessaan C_{2-12} -alkoksikarbonyyliradikaali on sopivasti esimerkiksi metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, butoksikarbonyyli- tai dekyylioksikarbonyyliradikaali, varsinkin 2-5 hiiliatomia sisältävä radikaali, ja erityisesti metoksikarbonyyliradikaali; ja sopiva merkitys R^1 :lle sen ollessa C_{2-13} -alkoksimetyyliradikaali on esimerkiksi metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, butoksimetyyli- tai dekyylioksimetyyliradikaali, erityisesti 2-5 hiiliatomia sisältävä radikaali.

Sopivia merkityksiä R^2 :lle, R^3 :lle ja R^4 :lle niiden merkityksessä C_{1-5} -alkyylliradikaalia, ovat esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli tai pentyyli, erityisesti metyyli tai etyyli ja varsinkin metyyli.

n on edullisesti 1 tai 2.

Sopiva Y:n merkitys sen ollessa C_{1-5} -alkyleenioksiradikaali on esimerkiksi metyleenioksi, etyleenioksi, trimetyleenioksi, etylideenioksi, isopropylideenioksi, $[-C(CH_3)_2O-]$, propylideenioksi, 1-metyylipropylideenioksi $[-C(CH_3)(C_2H_5).O-]$ tai 1-etyylipropylideenioksi $[-C(C_2H_5)_2.O]$, varsinkin metyleenioksi tai isopropyleenioksi, ja sopiva merkitys Y:lle sen ollessa C_{1-5} -alkyleeniradikaali on esimerkiksi metyleeni, etyleeni, metyylietyleeni, trimetyleeni, etylideeni, propylideeni, isopropylideeni, 1-metyylipropylideeni tai 1-etyylipropylideeni, varsinkin metyylietyleeni ($-CHMe.CH_2-$), jossa $-CH_2-$ on liittynyt R^5 :een.

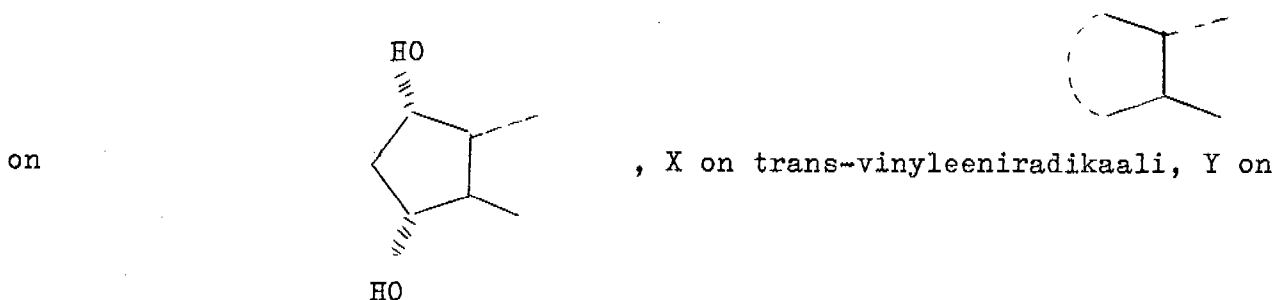
Sopiva R^5 :n halogeenisubstituentti on esimerkiksi kloori, fluori, bromi tai jodi, varsinkin kloori; sopiva R^5 :n C_{1-5} -alkyyli- tai -alkoksi-

substituentti on esimerkiksi metyyli, etyyli, metoksi tai etoksi, ja sopiva C_{1-5} -halogeenialkyyli substituentti on esimerkiksi kloorialkyyli tai fluori-alkyyli, kuten trifluorimetyyli. Edullisesti R^5 ei sisällä kuin korkeintaan 2 substituenttia, ja edullisesti se on fenyyli, kloorifenyyli, varsinkin 3-kloorifenyyli, ja trifluorimetyylifenyyli, varsinkin 4-trifluorimetyylifenyyli.

Sopivia farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttäviä suoloja ovat esim. ammonium-, alkyyliammoniumsuolat, joiden alkyyliosassa on 1-4 C_{1-5} -alkyyli radikaalia, alkanoliammoniumsuolat, jotka sisältävät 1-3 2-hydroksietyyli radikaalia, tai alkalimetallisuolat, esimerkiksi ammonium-, trietyliammonium-, etanoliammonium-, dietanoliammonium-, natrium- tai kaliumsuolat.

On huomattava, että uudet kaavan I mukaiset prostaani johdannaiset sisältävät ainakin kolme asymmetrisesti substituoitua hiiliatomia, nimittäin kaksi hiiliatomia, joissa sivuketju on liittynään renkaaseen (näiden kahden aseman suhteellinen stereokemia on kiinteä kaavassa I) ja alemman sivuketjun $-CR^5(OR^6)-$ ryhmän hiiliatomi. Lisäksi hiiliatomit 2, 9 ja 11 saattavat myös olla asymmetrisesti substituoituja, joten on selvää, että keksinnön yhdisteet voivat olla raseemisina tai optisesti aktiivisina muotoina. On selvää, että yhdisteen I ja sen peilikuvan muodostaman raseemisen yhdisteen hyödylliset biologiset ominaisuudet voivat esiintyä eri laajuisina optisissa isomeereissa, ja että tämä keksintö koskee rasemaatteja ja mitä tahansa optisesti aktiivista muotoa, jolla on samat hyödylliset ominaisuudet, jolloin on yleisesti tunnettua, miten optisesti aktiiviset muodot valmistetaan ja niiden biologiset ominaisuudet määritetään. On myös selvää, että tämä keksintö koskee molempia C-15-epimeerejä, so. alemman sivuketjun $-CR^3(OR^4)-$ ryhmän hiiliatomista aiheutuvia epimeerejä.

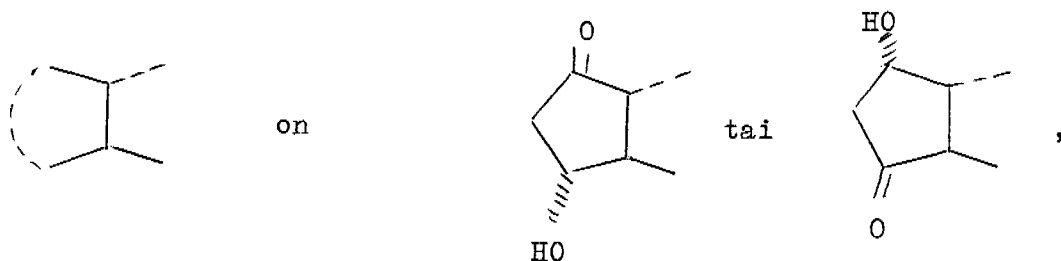
Edullisen keksinnön mukaisten prostaani johdannaisten ryhmän, joilla on korkea luteolyttinen aktiviteetti, muodostavat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on karboksi, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, hydroksimetyyli tai metoksimetyyli, R^2 , R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin vetyatomi tai metyyli radikaali,



metyleenioksi, isopropylideenioksi tai metyylietyleeni tai suora sidos, n on 1, ja R^5 merkitsee yllä esitettyä, varsinkin fenyyliä, halogeenifenyyliä, esim. kloorifenyyliä, tai halogeenialkyyli fenyyliä, esim. trifluorimetyyli-

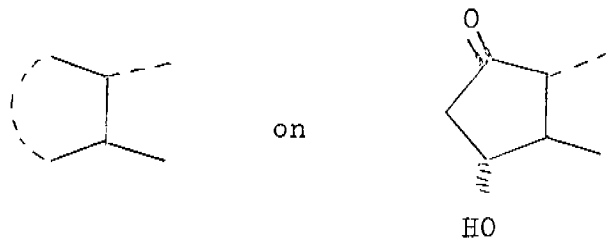
fenyylä, ja erityisesti fenyylä, 3-kloorifenyylä tai 4-trifluorimetyylifenyylä. Edullisia tähän ryhmään kuuluvia yhdisteitä ovat metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α -11 α ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis, 13-trans-prostadienoaatti, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15 β -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienihappo, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-16-metyyli-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti ja metyyli-9 α ,11 α ,15 α -trihydroksi-15-(4-trifluorimetyylifenyylä)-16,17,18,19,20-pentanor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti.

Edullisen keksinnön mukaisten prostaani johdannaisten ryhmän, joilla on korkea aktiviteetti verihitaleiden kasaumien ehkäisyssä, muodostavat yhdisteet, joissa



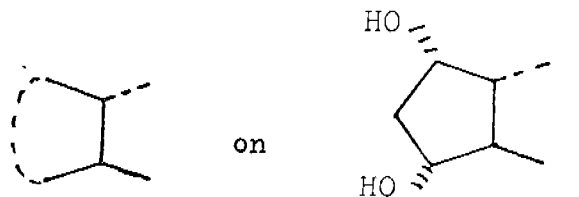
varsinkin yhdisteet, joissa R¹ on karboksi tai metoksikarbonyyli, R² ja R⁴ ovat kumpikin vetyatomeja, R³ on vetyatomi tai metyyli radikaali, n on 1, X on transvinyleni, Y on metyleenioksi tai isopropylideenioksi, ja R⁵ merkitsee yllä esitettyä, varsinkin fenyylä, halogeenifenyylä, kuten kloorifenyylä, tai halogeenialkyylifenyylä, kuten trifluorimetyylifenyylä, erityisesti fenyylä, 3-kloorifenyylä tai 4-trifluorimetyylifenyylä. Erittäin edullisia ovat yhdisteet, joissa R⁵ on 3-kloorifenyylä. Edullisia tämän ryhmän erikseen mainittuja yhdisteitä ovat metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-9-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-16-metyyli-9-okso-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-11-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti ja metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,15-dihydroksi-16-metyyli-11-okso-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, erityisesti kaksi ensinmainittua.

Edellisessä kappaleessa mainittujen yhdisteiden ryhmästä niillä yhdisteillä, joissa

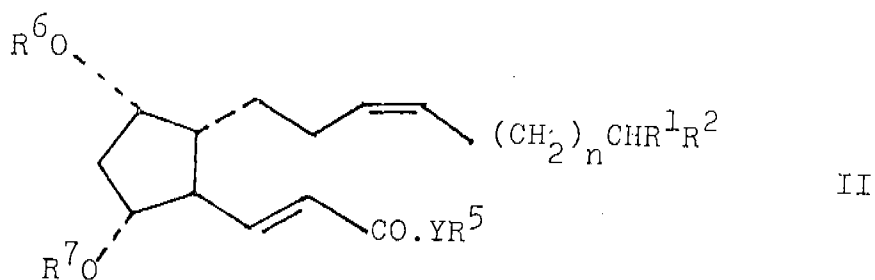


on myös korkea aktiviteetti mahahapon erittymisen ehkäisijöinä imettäväsillä, ja näistä tähän tarkoitukseen erityisen sopiva on metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-16-metyyli-9-okso-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienooatti.

Keksinnön mukaisia uusia prostaani johdannaisia voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat sinänsä tunnettuja analogisten yhdisteiden valmistuksesta. Seuraavat menetelmät esitetään siten eräänä keksinnön lisäpiirteinä, ja niissä R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n , X ja Y merkitsevät samaa kuin yllä, jollei muuta ilmoiteta:



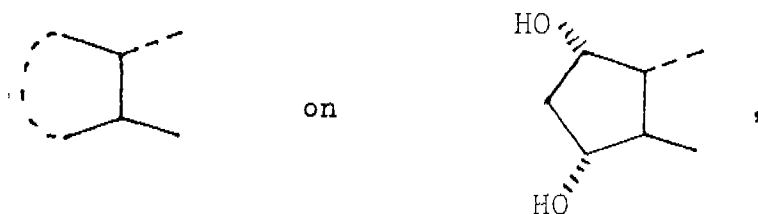
ja R^3 ja R^4 ovat kumpikin vetyatomeja, pelkistetään esimerkiksi natriumboorihydridillä, sinkkiboorihydridillä, aluminiumtri-isopropoksidilla tai di-isobornyylioksisaluminiumisopropoksidilla kaavan



mukainen enoni, jossa joko R^7 on vety ja R^6 on vety tai hydroksin suojaryhmä, esim. korkeintaan 15 hiiliatomia sisältävä aroyyliradikaali, kuten bentsoyyli tai 4-fenyylibentsoyyli, tai R^6 ja R^7 ovat kumpikin yllä määritellyn mukaisia hydroksin suojaryhmiä, minkä jälkeen, kun toinen tai molemmat ryhmistä R_6 ja R_7 ovat hydroksin suojaryhmiä, saatu tuote hydrolysoidaan esim. emäksisissä olosuhteissa;

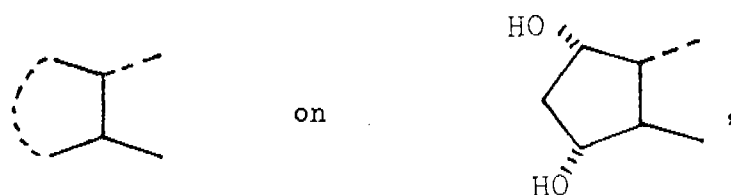
(b) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on alkoksikarbonyyli, vastaava kaavan I mukainen prostaani johdannainen, jossa R^1 on karboksiradikaali, saatetaan reagoimaan C_{1-11} -diatsoalkaanin kanssa tai sen C_{1-11} -alkyylihalogenuksen, esim. alkyylijodidin tai alkyylibromidin kanssa muodostaman suolan kanssa;

(c) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on hydroksimetyyli ja

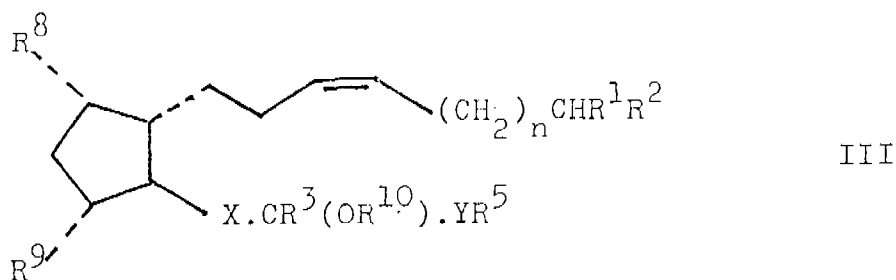


pelkistetään esimerkiksi kompleksisella metallihydridillä, kuten litiumaluminiumhydridillä, vastaava kaavan I mukainen prostaani johdannainen, jossa R^1 on alkoksikarbonyliradikaali;

(d) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on alkoksimetyyli, ja

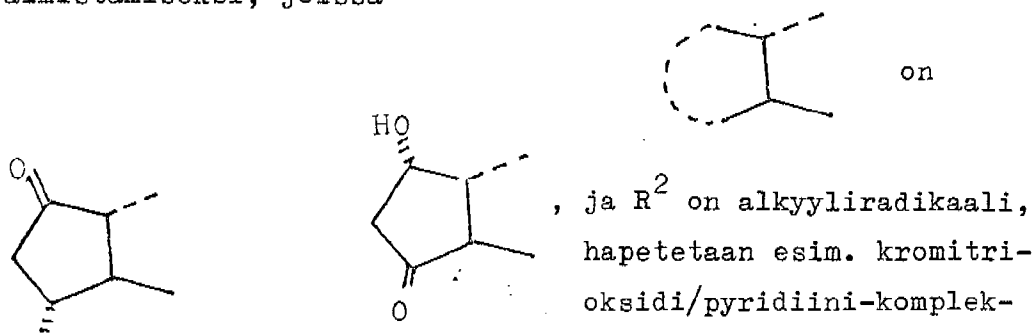


hydrolysoidaan esim. hapolla, kuten etikkahapolla, kaavan

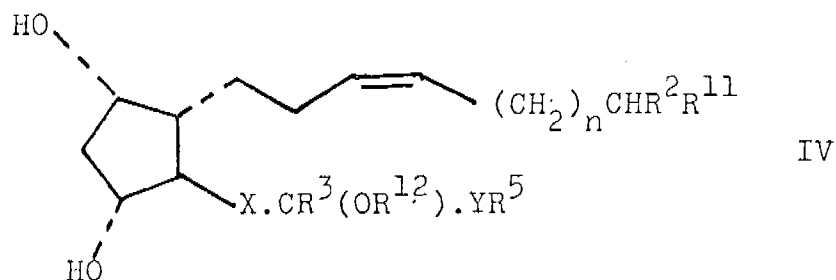


mukainen yhdiste, jossa R^1 on C_{2-11} -alkoksimetyyli, R^8 ja R^9 ovat kumpikin tetrahydropyran-2-yyli radikaaleja, ja R^{10} on tetrahydropyran-2-yyli radikaali tai C_{1-5} -alkyyli radikaali;

(e) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa



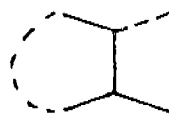
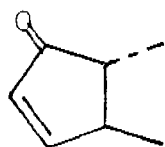
silla tai Jones'in reagenssilla (kromihappo asetonissa), kaavan



mukainen yhdiste, jossa R^{11} on C_{2-11} -alkoksikarbonyyli tai tri(C_{1-5} -alkyyli)silyylioksikarbonyyli, ja R^{12} on C_{1-5} -alkyyli tai tri(C_{1-5} -alkyyli)silyyli tai tetrahydropyran-2-yyli, minkä jälkeen tarpeen mukaan silyylisuojarahmät hydrolysoidaan käsittelemällä näin saatua tuotetta hapolla;

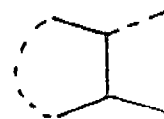
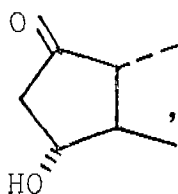
(f) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^4 on alkyyli, vastaava kaavan I mukainen prostaani johdannainen, jossa R^4 on vety, saatetaan reagoimaan alkyylihalogenidin, esimerkiksi alkyylijodidin kanssa vahvan emäksen (1 mooli) esimerkiksi natriumhydrodin läsnäollessa,

(g) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa



on

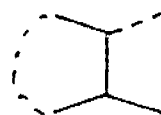
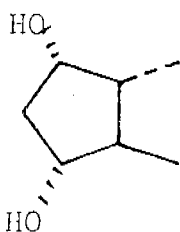
, dehydratoidaan vastaava kaavan I mukainen prostaani johdannainen, jossa



on

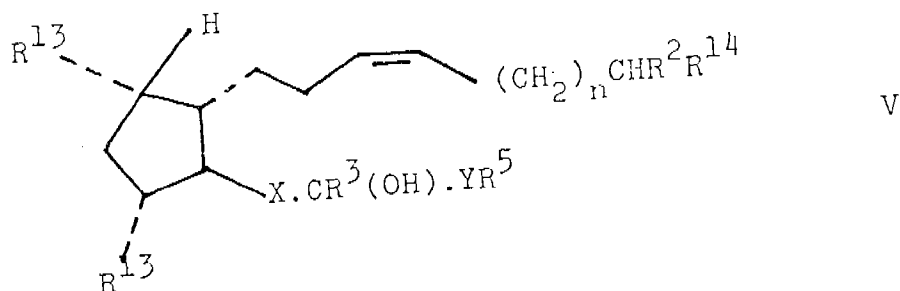
, esimerkiksi substituoitulla karbodi-imidillä käyttäen katalysaattorina kuparisuolaa, esimerkiksi N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidillä kuprikloridin läsnäollessa;

(h) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa



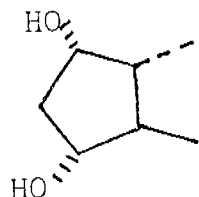
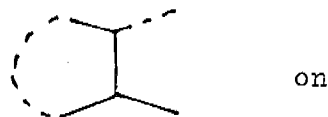
on

, ja R^3 on alkyyli, hydrolysoidaan hapolla kaavan:



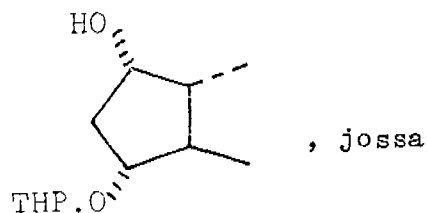
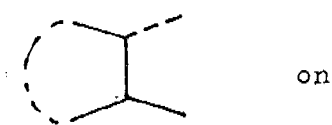
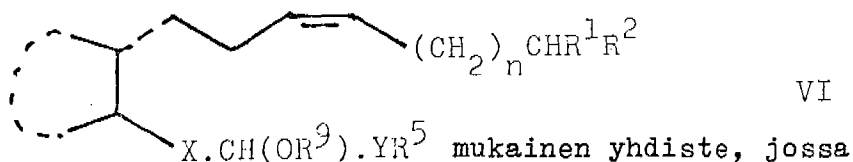
mukainen silyylijohtannainen, jossa R^{13} on tri(C_{1-5} -alkyyli)silyylioksira-dikaali, R^3 on C_{1-5} -alkyyli, ja R^{14} on tri(C_{1-5} -alkyyli)silyylioksykarbonyyli, tri(C_{1-5} -alkyyli)silyylioksimetyyli, C_{2-12} -alkoksykarbonyyli tai C_{2-12} -alkoksimetyyli;

(i) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa

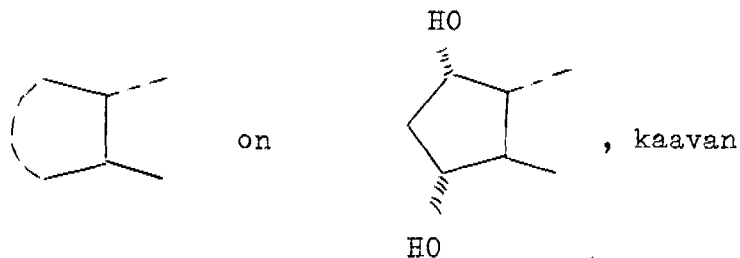


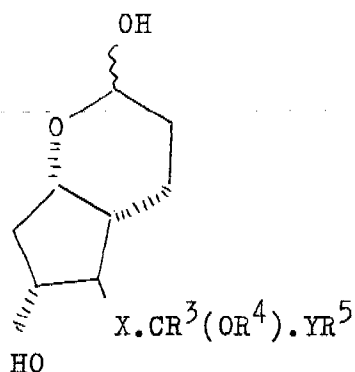
, ja R^3 ja R^4 ovat kumpikin vetyatomeja, hydrolysoidaan

hapolla kaavan:



THP on tetrahydropyran-2-yyli, ja R^9 merkitsee yllä määriteltä; tai
(j) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on karboksi, ja





mukainen laktoli saatetaan reagoimaan kaavan $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^2.\text{COOH.Z}$, jossa Z^- on anioni, esim. bromidi, mukaisen (3-karboksipropyli)trifenyylifosfoniumsuolan kanssa vahvan emäksen läsnäollessa.

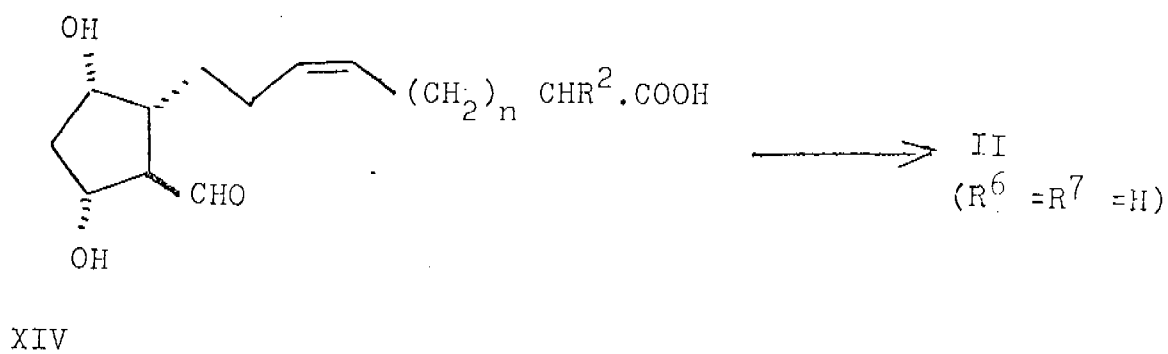
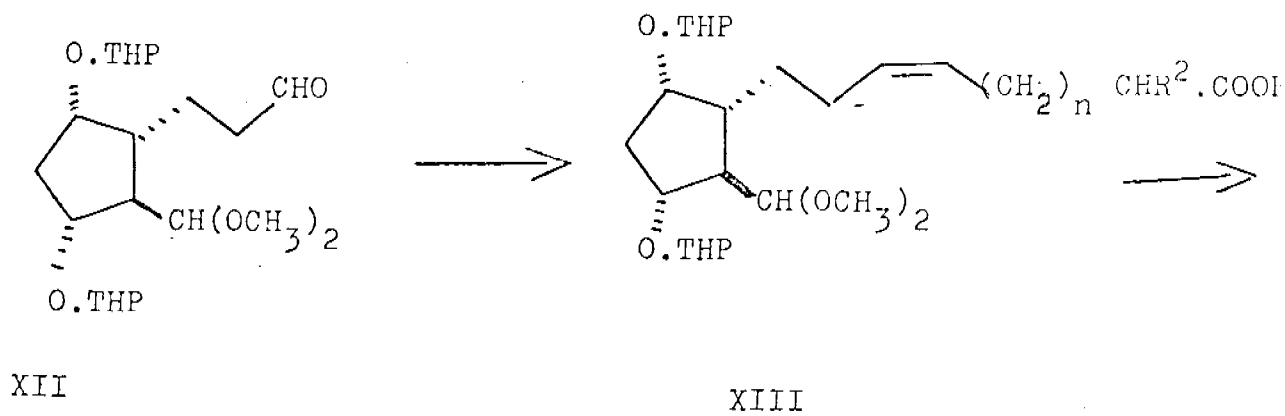
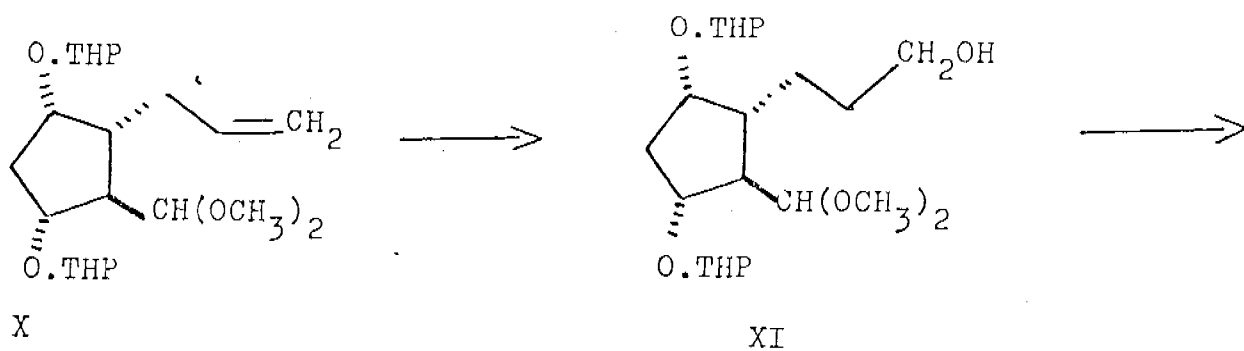
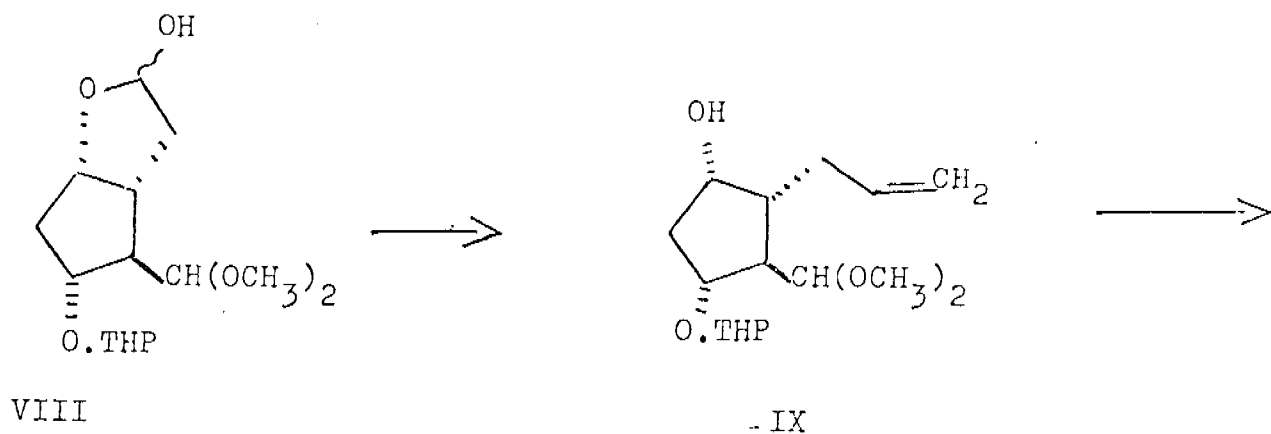
Menetelmässä (a) saadaan käytettäessä pelkistysaineena aluminiumtri-isopropoksidia tai di-isobornyylioksisialuminiumisopropoksidia kaavan I mukainen prostaani johdannainen, jossa X on trans-vinyleeniradikaali, ja käytettäessä boorihydridi-pelkistysainetta saadaan seoksena kaavan I mukaista prostaani johdannaista, jossa X on transvinyleeniradikaali, ja vastaavaa johdannaista, jossa X on etyleeniradikaali, josta seoksesta jompikumpi komponentti voidaan eristää tavallisella tavalla, esimerkiksi kromatografian avulla.

Kaavan II mukainen lähtöaine voidaan valmistaa saattamalla tunnettu 4β -dimetoksimetyyli-2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-2-hydroksi-5 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)syklopenteno[b]furaani (VIII) reagoimaan metyleenitrifenyylifosforaanin ($\text{Ph}_3\text{P}:\text{CH}_2$) kanssa olefiinin IX saamiseksi, jota käsitellään 2,3-dihydropyraanilla, jolloin saadaan bis-eetteri X. Bis-eetteri X saatetaan reagoimaan diboraanin kanssa alkalisen vetyperoksidin läsnäollessa, jolloin saadaan alkoholi XI, joka sitten hapetetaan kromitrioksidi/pyridiinillä aldehydiksi XII. Aldehydiä XII käsitellään (3-karboksipropyli)trifenyylifosfoniumbromidi-johdannaisella vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan happo XIII, ja asetaali- ja tetrahydropyranyylisuojarahmät poistetaan happohydrolyysillä, jolloin saadaan diolialdehydi XIV, jota sitten käsitellään fosfonaatilla $(\text{C}_{1-3}\text{-alkoksi})_2\text{PO}.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{YR}^5$ tai fosfoniumsuolalla $\text{Ph}_3\text{P}^+.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{YR}^5.\text{Br}^-$ vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan haluttu kaavan II mukainen lähtöaine, jossa R^1 on karboksiradikaali, ja R^6 ja R^7 ovat kumpikin vetyatomeja.

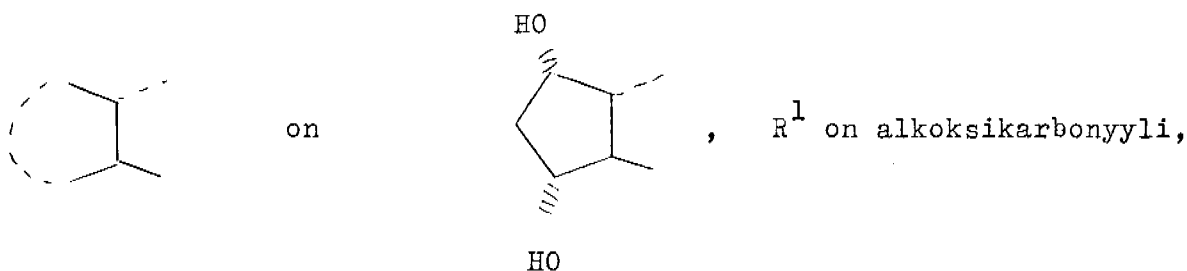
Vastaavia kaavan II mukaisia lähtöaineita, joissa R^1 on alkoksi-karbyyli, voidaan valmistaa esteröimällä happo XIII tavallisella tavalla ja käyttämällä esteriä hapon XIII tilalla yllä kuvatussa reaktiosarjassa.

Vastaavia kaavan II mukaisia lähtöaineita, joissa R^1 on hydroksimetyyli, voidaan valmistaa pelkistämällä edellisessä kappaleessa kuvattu esteri litiumaluminiumhydridillä, jolloin saadaan hapon XIII hydroksimetyyllianalogi, jota käytetään sitten hapon XIII tilalla yllä kuvatussa reaktiosarjassa.

Vastaavia kaavan II mukaisia lähtöaineita, joissa R^1 on alkoksimeytyyli, voidaan valmistaa alkyloimalla yllä kuvattu hapon XIII hydroksimetyyllianalogi, jolloin saadaan hapon XIII alkoksimetyyllianalogi, jota sitten käytetään hapon XIII tilalla yllä kuvatussa reaktiosarjassa, tai niitä voidaan valmistaa kaavan I mukaisen yhdisteen johdannaisesta, jossa

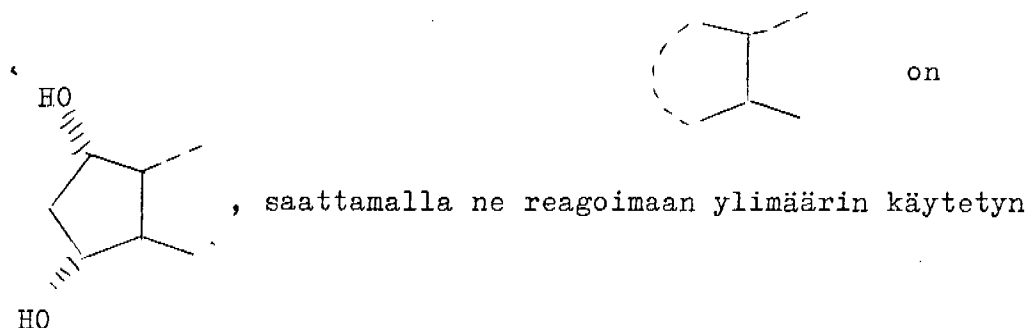


THP = tetrahydropyran-2-yl



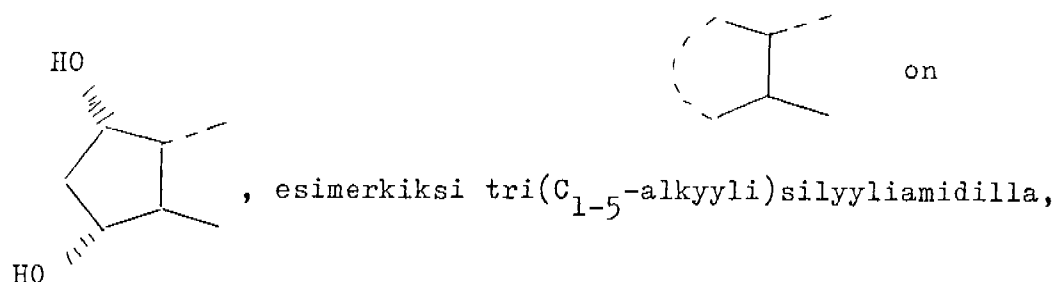
ja R^4 on vetyatomi, muuttamalla se tris(tetrahydropyranyyli)-johdannaiseksi, pelkistämällä alkoksikarbonyyliradikaali hydroksimetyyliradikaaliksi, alkyloimalla hydroksimetyyli alkyylihalogenidilla ja hydrolysoimalla tetrahydropyranyylisuojarahmät.

Kaavan III mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa sellaisista kaavan I mukaisista prostaani johdannaisista, joissa R^1 on alkoksikarbonyyliradikaali, ja



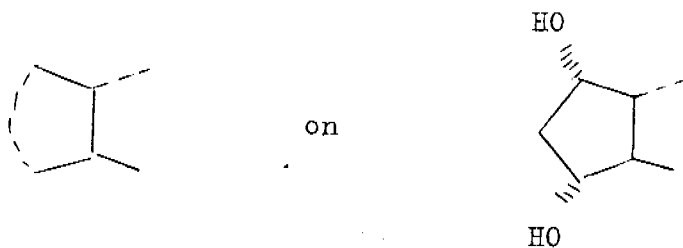
2,3-dihydropyranin kanssa, suojaamalla kaikki hydroksiryhmät tetrahydropyranyylieettereinä, pelkistämällä alkoksikarbonyyli hydroksimetyyliryhmäksi ja alkyloimalla hydroksimetyyli alkyylibromidilla tai alkyylijodidilla emäksisissä olosuhteissa.

Kaavan IV mukaisia lähtöaineita voidaan saada selektiivisesti silyloimalla vastaavia keksinnön mukaisia prostaani johdannaisia, joissa

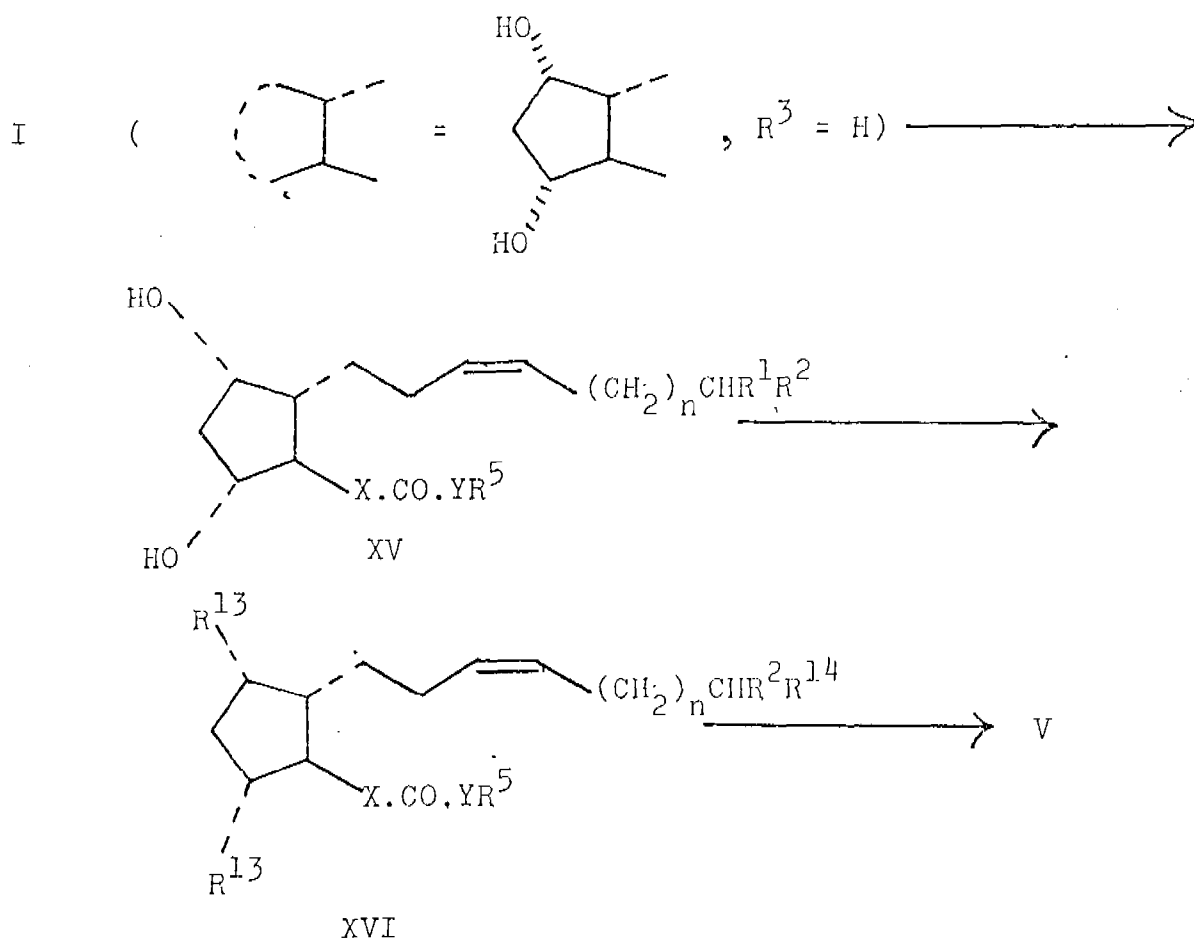


kuten dietyyliaminodimetyyli-t-butyyilisilaanilla.

Kaavan V mukainen lähtöaine voidaan valmistaa vastaavasta kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa

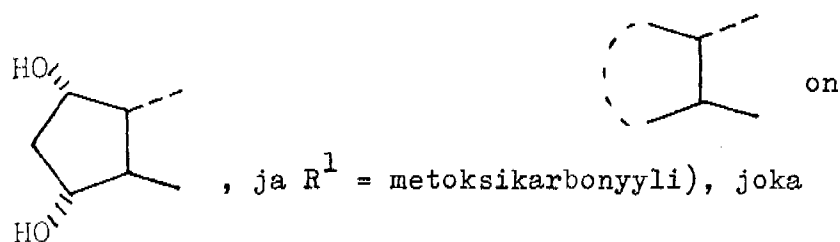


ja R^3 on vetyatomi, selektiivisesti hapettamalla 1 ekvivalentilla Jones'in reagenssia, jolloin saadaan ketoni XV, jota käsitellään ylimäärällä silylointiainetta, esimerkiksi tri(C_{1-5} -alkyyli)silyyliamidia, C-9 ja C-11 hydroksiradikaalien suojaamiseksi ja mahdollisen karboksiradikaalin suojaamiseksi, jolloin saadaan silyylijohdannainen XVI. Silyylijohdannaista XVI käsitellään sitten C_{1-5} -alkyylimagnesiumhalogenidilla, jolloin saadaan haluttu lähtöaine V.

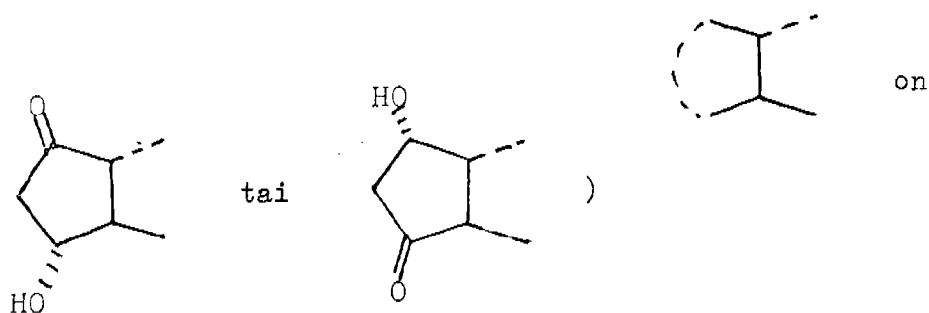


Kaavan VI mukainen lähtöaine voidaan valmistaa olefiinista IX saatamalla se reagoimaan 4-fenyylibentsoylikloridin kanssa, jolloin saadaan yhdiste XVII, joka saatetaan reagoimaan diboraanin kanssa alkalisen vetyperoksidin läsnäollessa, jolloin saadaan alkoholi XVIII. Alkoholi XVIII hapetetaan kromitrioksidi/pyridiini-kompleksilla aldehydiksi XIX, joka saatetaan reagoimaan trifenyylifosfoniumbromidijohdannaisten $Ph_3P^+(CH_2)_nCHR^2$. $COOH.Br^-$ kanssa vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan happo XX. Happo XX muutetaan diatsometaanin avulla esteriksi XXI, ja esteri XXI hydrolysoidaan selektiivisesti aldehydiksi XXII. Aldehydi XXII saatetaan reagoimaan fosfonaatin $(C_{1-5}\text{-alkoksi})_2-PO.CH_2CO.YR^5$ kanssa tai fosfoniumsuolan $Ph_3P^+.CH_2.CO.YR^5.Br^-$ kanssa vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan

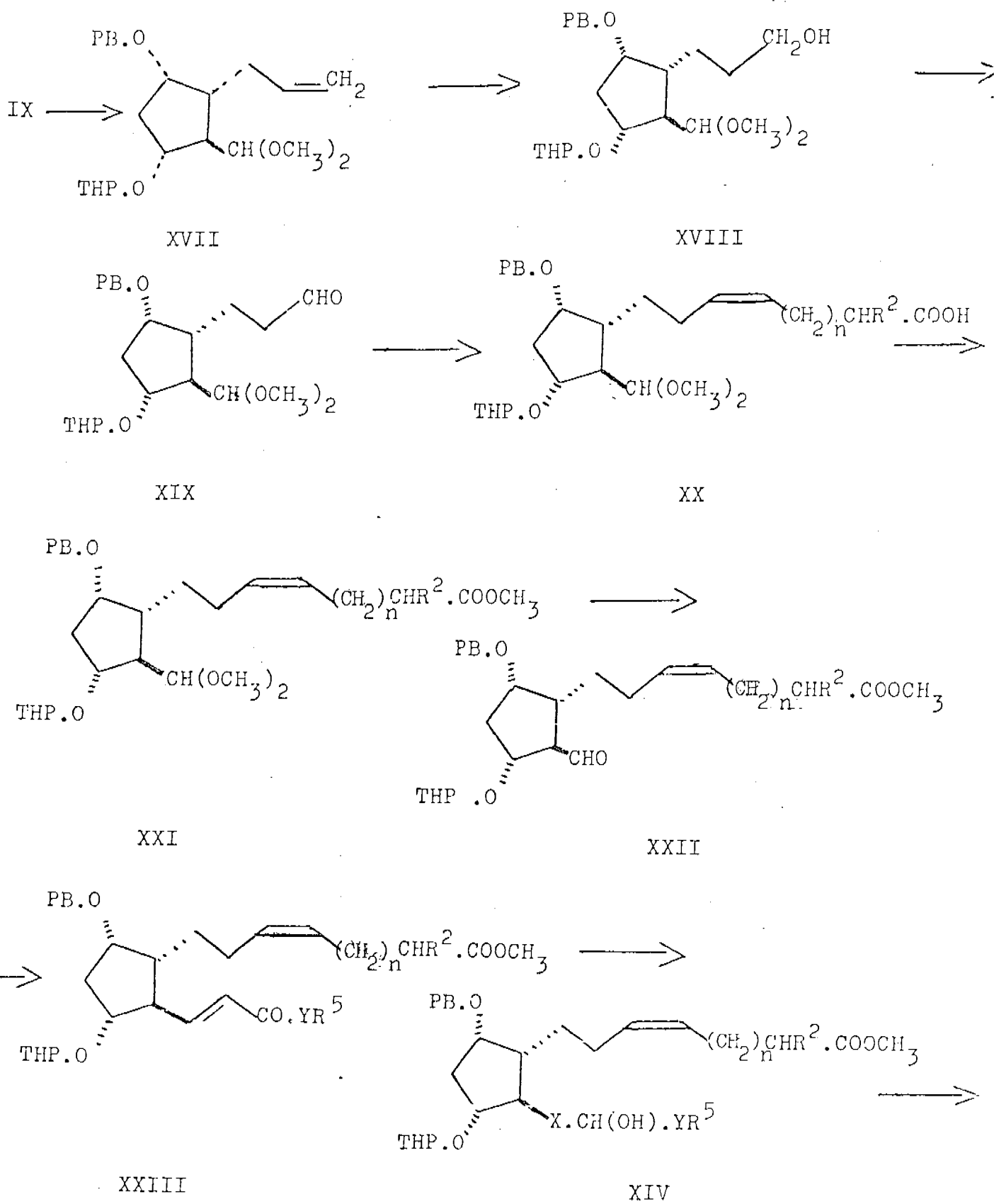
enoni XXIII, joka pelkistetään boorihydridillä tai Meerwein-Ponndorf-pelkistysaineella dioliksi XXIV. Dioli XXIV saatetaan reagoimaan 2,3-dihydropyranin kanssa, jolloin saadaan suojattu johdannainen XXV, joka hydrolysoidaan emäksellä lähtöaineeksi VI

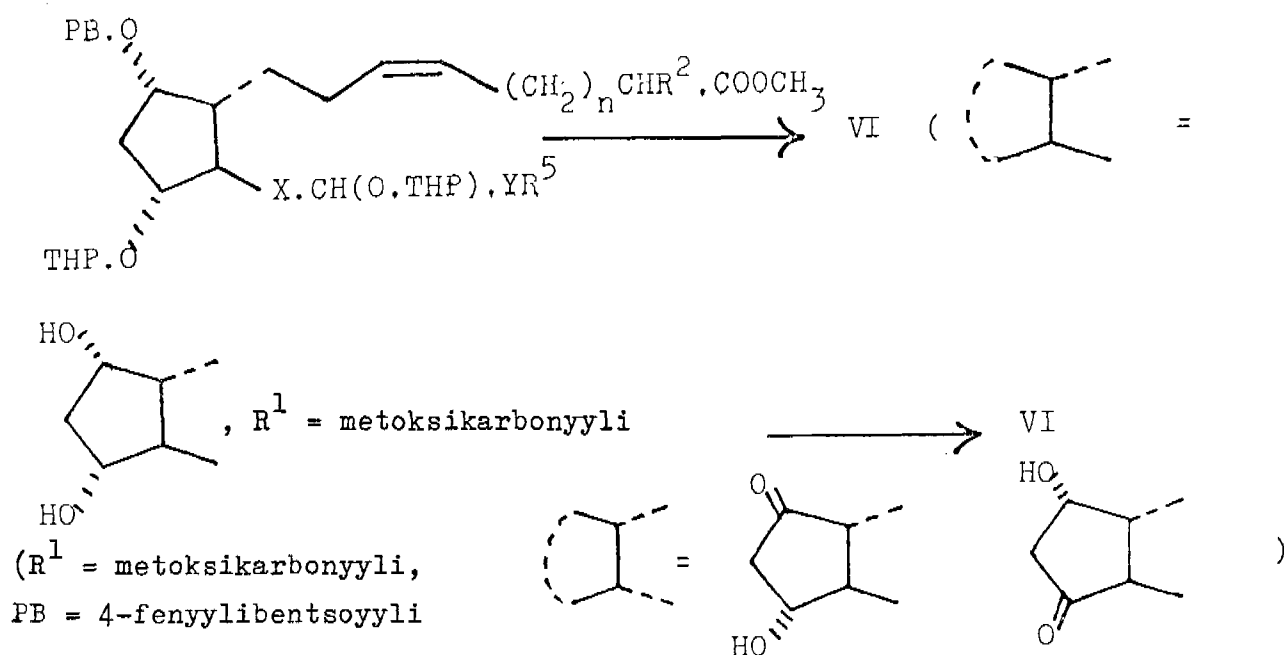


, ja R^1 = metoksykarbonyyli), joka voidaan hapettaa Jones'in reagenssilla lähtöaineeksi VI (R^1 = metoksykarbonyyli,

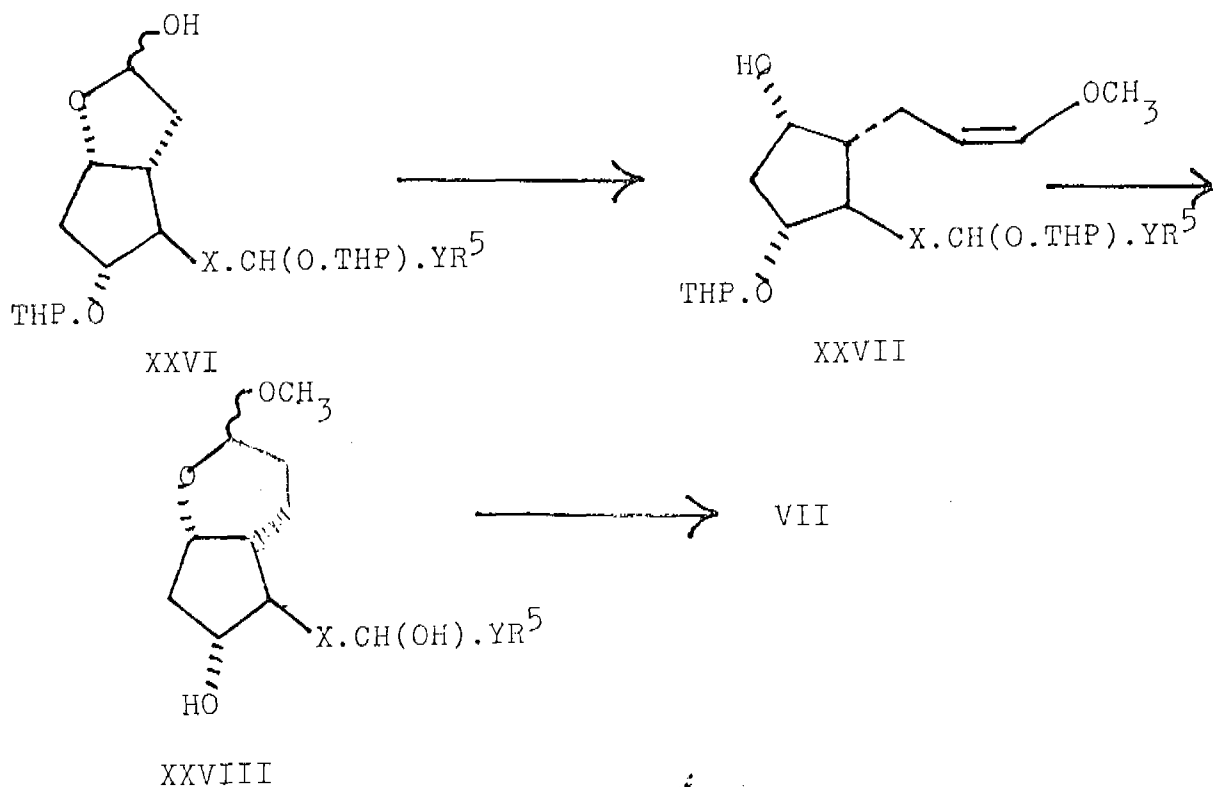


Muita kaavan VI mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa tavallisin kemiallisin reaktiomuunnoksien, jolloin saadaan lähtöaineita VI, joissa R^1 on karboksi, hydroksimetyyli tai alkoksimetyyli.





Kaavan VII mukainen lähtöaine voidaan valmistaa tunnetuista kaavan XXVI mukaisista bis(tetrahydropyranyyli)-johdannaisista saattamalla ne reagoimaan (metoksimetyyli)trifenyyllifosfoniumsuolan kanssa vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan olefiini XXVII, josta käsiteltäessä pH 2:ssa kloorivetyhappo/kaliumkloridipuskurilla metanolissa saadaan yhdiste XXVIII. Edelleen käsittelemällä yhdistettä XXVIII pH 1:ssä kloorivetyhappo/kaliumkloridipuskurilla tetrahydrofuraanissa saadaan metyyliisuojarahmät poistettua, jolloin saadaan haluttu laktolilähtöaine VII.



On selvää, että keksinnön mukainen optisesti aktiivinen prostaani-johdannainen voidaan saada joko resolvoimalla vastaava rasemaatti tai resolvoimalla sopiva lähtöaine tai muu valmistuksen reaktiosarjassa esiintyvä välituote.

Kuten yllä mainittiin, keksinnön mukaisilla prostaani-johdannaisilla on luteolyyttisiä ominaisuuksia, ja varsinkin ne ovat aktiivisempia luteolyyttisinä aineina ja vähemmän aktiivisia sileiden lihasten simuloijina kuin luonnolliset prostaglandiinit. Niinpä esimerkiksi metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,1,3-trans-prostadienoaattilla on noin 100-kertainen aktiviteetti luonnon prostaglandiini- E_2 :aan verrattuna luteolyyttisenä aineena hamstereilla (subkutaani anto) mutta vain noin puolet sen sileitä lihaksia stimuloivasta aktiviteetista.

Kun keksinnön mukaista prostaani-johdannaisista on tarkoitus käyttää polttojen aikaansaamiseen sitä käytetään samalla tavalla kuin luonnollista prostaglandiini E_2 :ta on käytetty, so. antamalla steriiliä, pääasiassa vesiliuosta, joka sisältää 0,01-10 μ g/ml, edullisesti 0,01-1 μ g/ml yhdistettä, infuusiona tai kohdunkaulan kautta annettavana ekstra-amnion- tai intra-amnioninfuusiona, kunnes poltot alkavat. Myös tähän tarkoitukseen prostaani-johdannaisia voidaan käyttää yhdistelmänä tai samanaikaisesti kohtua stimuloivan aineen, esim. oksitosiinin kanssa, samalla tavalla kuin luonnollista prostaglandiinia käytetään yhdistelmänä tai samanaikaisesti oksitosiinin kanssa polttojen aikaansaamiseksi.

Kun keksinnön mukaista prostaani-johdannaisista käytetään eläinten, esim. nautakarjan tai hevosten kiiman säätelyyn, sitä käytetään samalla tavalla kuin tähän tarkoitukseen käytettyjä tunnettuja prostaglandiinijohdannaisia I.C.I 80996 ja I.C.I. 81008. Yhdisteitä voidaan käyttää tähän tarkoitukseen yhdistelminä tai samanaikaisesti gonadotropiinin kanssa, esim. kantavan tamman seerumigonadotropiinin (PMSG) tai ihmisen koriongonadotropiinin (HCG) kanssa seuraavan syklin alkamisen nopeuttamiseksi.

Kuten yllä esitettiin, jotkut keksinnön mukaisista prostaani-johdannaisista ovat erittäin aktiivisia verihiutaleiden kasaumien ehkäisyssä. Niinpä esimerkiksi metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-9-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,1,3-trans-prostadienoaatin aktiivisuus on kaksinkertainen prostaglandiini- E_1 :n aktiivisuuteen verrattuna pitoisuudella 2×10^{-8} -m, on vitro-kokeessa, jossa mitataan adensiinidifosfaatin hiukkasrikaassa ihmisen plasmassa aiheuttaman hiukkasten kasaumuodostuksen ehkäisy.

Määrätyillä keksinnön mukaisilla prostaani-johdannaisilla on myös tehoa imettäväisten mahahapon erityksen ehkäisijöinä. Niinpä, esimerkiksi metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-9-okso-17,18,19,20-

tetranor-4-cis,13-trans-prostadienonaatti ehkäisee mahahapon erityksen 90-%:isesti sitä kokeiltaessa nukutetulla rotalla subkutaanilla annoksella 40 µg/kg i.v.

~~Keksinnön erään lisäpiirteen~~ mukaan esitetään siten farmaseuttinen tai eläinlääkkeellinen koostumus, joka sisältää kaavan I mukaista prostaani-johdannaisista yhdessä farmaseuttisesti tai eläinlääkkeellisesti hyväksyttävän laimennus- tai kantoaineen kanssa.

Koostumus voi olla oraaliin lääkeantoon sopivassa muodossa, esimerkiksi tabletteina tai kapsелеina, inhalaatioon sopivassa muodossa, esimerkiksi aerosolina tai suihkutettavaksi sopivana liuoksena, infuusioon sopivana muotona, esimerkiksi steriilinä, pääasiassa vettä tai öljyä sisältävänä liuoksena tai suspensiona, tai suppositorin tai pessaaarin muodossa, joka sopii anaaliin tai vaginaaliin käyttöön.

Keksinnön mukaiset koostumukset voidaan valmistaa tavallisella tavalla ja ne voivat sisältää tavanomaisia laimennusaineita.

Koostumus on edullisesti tablettien, kapselien tai pääasiassa vettä tai öljyä sisältävien steriilien liuosten muodossa ja erityisen edullinen koostumus on pääasiassa vettä sisältävä steriili liuos, jossa on 25-150 µg/ml, edullisesti 25-75 µg/ml aktiivianetta.

Keksintöä valaistaan seuraavilla ei rajoittavilla esimerkeillä. Esimerkeissä R_F -arvot on saatu käyttämällä silikageelilevyjä, joita markkinoi Merck, Darmstadt, ja täplät havaittiin joko fluoresoivassa tai UV-säteilyssä, kehittämällä jodihöyryllä tai suihkuttamalla levyt cerium(IV)ammoniumnitraatilla rikkihapossa ja kuumentamalla. Orgaaniset liuokset kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.

Esimerkki 1

Metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α -dihydroksi-15-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienonaatin (27 mg) liuokseen kuivassa tolueenissa (1 ml) lisättiin 1 ml 0,36-m di-isobornyylioksisialuminium-isopropoksidin tolueeniliuosta. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia, sitten lisättiin kyllästettyä natriumvetytartraattiliuosta. Lisättiin etyyliasetaattia (10 ml), orgaaninen faasi erotettiin, pestiin kyllästetyn suolaliuoksen ja veden 1:1-seoksella ja kuivatettiin. Liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-transprostadienonaatin epimeerien seos. Ohutkerroskromatografialla silikageelillä käyttäen kehitysliuoksena 3-%:ista etikkahappoa etyyliasetaatissa saatiin puhtaat isomeerit, R_F = 0,45 ja 0,5. N.m.r.-spektrissä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ arvot):

6,9-7,4 leveä multipletti, 4H, aromaattiset protonit

5,25-5,75, leveä multipletti, 4H, olefiiniset protonit

3,65, singletti, 3H, metyyliesteri

Tris(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri osoitti (M-3-kloorifenoksimetyyli)⁺ = 513,2914 (laskettu kaavalle $C_{25}H_{49}O_5Si_3 = 513,2887$). Lähtöaineena käytetty 9 α ,11 α -dihydroksiyhdiste voidaan valmistaa seuraavasti:

Hienoksi jauhettua metyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia (6,42 g) kuivattiin tyhjiössä 1 h ja liuotettiin sitten dimetyylisulfoksidiin (18 ml), ja liuos jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Tähän liuokseen lisättiin 7,5 ml 2-m metaanisulfinyyli-metyyli-natriumin dimetyylisulfoksidiliuosta ja senjälkeen 4 β -dimetoksimetyyli-2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-2-hydroksi-5 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)syklopenteno[b]furaanin liuosta dimetyylisulfoksidin (30 ml) ja tolueenin (10 ml) seoksessa. Liuoksessa sekoitettiin 2 h, sitten liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännöstä ravisteltiin veden (10 ml) ja eetterin (20 ml) kanssa, vesifaasi erotettiin ja uutettiin uudelleen eetterillä (6 x 10 ml). Uutokset pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin, liuotin haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin sili-kageelillä (100 g) ja eluoimalla etyyliasetaatti-tolueeniseoksella 30:70 saatiin allyyli-johdannainen, 2 α -allyyli-3 β -dimetoksimetyyli-4 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)syklopentan-1 α -oli, $R_F = 0,5$ (etyyliasetaatti-tolueeni 50:50).

Allyyli-johdannaisen (1,31 g) liuokseen metyleenikloridissa (20 ml) lisättiin tyypikehässä peräkkäin uudelleentislattua 2,3-dihydropyraania (4 ml) ja vedettömän tolueeni-p-sulfonihapon tetrahydrofuraaniliuosta (0,1 ml 1-%:ista liuosta). 10 minuutin kuluttua lisättiin pyridiiniä (5 tippaa) ja sitten etyyliasetaattia (50 ml). Liuos pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivatettiin. Haihduttamalla liuottimet saatiin bis(tetrahydropyranylieetteri), 2 α -allyyli-3 β -dimetoksimetyyli-1 α ,4 α -bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)syklopentaani kirkkaana öljynä.

Bis(tetrahydropyranylieetterin) (192 mg) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml) lisättiin argonkehässä 0°C:ssa 1 ml 1-m boraaniliuosta tetrahydrofuraanissa. 20 minuutin kuluttua lisättiin peräkkäin vettä (1 ml), 1-n natriumhydroksidia (1 ml) ja 30-%:ista (paino/tilav.) vetyperoksidia (2,5 ml) ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia. Reaktiosuos laimennettiin vedellä (10 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 15 ml). Etyyliasetaatti-uutokset pestiin peräkkäin laimealla natriumsulfiittiliuoksella, natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin ja liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin primaari alkoholi, 3-[2 β -dimetoksimetyyli-3 α ,5 α -bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-syklopent-1 α -yyli]propanoli, $R_F = 0,3$ (etyyliasetaattitolueeni 50:50).

Primaarisen alkoholin (200 mg) liuos metyleenikloridissa (5 ml) lisättiin sekoitettuun Collins'in reagenssin liuokseen, joka oli valmistettu kromitrioksidista (400 mg) ja pyridiinistä (0,646 ml) metyleenikloridiin (10 ml). 15 minuutin kuluttua huoneen lämpötilassa seos kaadettiin "Florisil"-pylvääseen (kauppanimi, magnesiumsilikaatti, (10 g), ja eluoitiin metyleenidikloridilla, jolloin saatiin aldehydi, 3-[2β-dimetoksimetyyli-3α,5α-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)syklopent-1α-yyli]propionaldehydi öljynä, $R_F = 0,6$ (etyyliasetatti-tolueeni 50:50).

Hienoksi jauhettua (3-karboksiopropyyli)trifenyylifosfoniumbromidia (713 mg) kuumennettiin 100°C:ssa tyhjössä 1 h. Tyhjön tilalle astiaan johdettiin kuivaa typpeä, kiinteä aine liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (3 ml), ja liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Tähän liuokseen lisättiin 1,25 ml 2-m metaanisulfinyyli-metyyli-natriumin dimetyylisulfoksidiliuosta ja sitten yllä kuvatun aldehydin (200 mg) liuosta dimetyylisulfoksidin (5 ml) ja tolueenin (2 ml) seoksessa. Liuosta sekoitettiin 3 h, liuotinta haihdutettiin alennetussa paineessa alle 40°C:n lämpötilassa. Jäännöstä ravisteltiin veden (3 ml) kanssa ja uutettiin eetterillä (5 x 5 ml), uutokset hyljättiin. Vesiliuos tehtiin happameksi pH 3-4:ään 2-n oksaalihapon vesiliuoksella ja uutettiin eetterin ja petroleieetterin (kp. 40-60°C) seoksella 50:50 (5 x 6 ml). Uutokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin, haihduttamalla liuottimet saatiin happo, 7-[2β-dimetoksimetyyli-3α,5α-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-syklopent-1α-yyli]hept-4-cis-eehihappo kirkkaana öljynä, $R_F = 0,3$ (etyyliasetatti).

Hapon (167 mg) liuokseen eetterissä (4 ml) lisättiin 0°C:ssa ylimäärin diatsometaanin eetteriliuosta. 10 minuutin kuluttua liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin metyyliesteri, metyyli-7-[2β-dimetoksimetyyli-3α,5α-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)syklopent-1α-yyli]hept-4-cis-enoaatti, kirkkaana öljynä, $R_F = 0,8$ (etyyliasetatti).

Metyyliesterin (110 mg) liuokseen tetrahydrofuraanissa (1 ml) lisättiin 0,5-n kloorivetyhappoa (2,3 ml). 1,5 h kuluttua reaktioseos neutraloitiin 1-n natriumhydroksidiliuoksella, ja neutraloituun seokseen lisättiin peräkkäin tolueenia (5 ml), dimetyyli-2-okso-3-[(3-kloorifenoksi)propyyli]fosfonaattia (103 mg) ja 1-n natriumhydroksidia (0,28 ml). 18 h kuluttua seos laimennettiin etyyliasetaatilla (30 ml), pestiin 50-%:isesti kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin, sitten liuottimet haihdutettiin.

Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (15 g), eluoitiin etyyliasetatti-tolueeniseoksella 20:80 sivutuotteiden poistamiseksi ja sitten etyyliasetatti-tolueeniseoksella 75:25, jolloin saatiin metyyli-9α,11α-dihydroksi-15-okso-16-(3-kloorifenoksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-

kinest. anal.

prostadienoaatti, $R_F = 0,5$ (etyyliasetaatii).

Esimerkki 2

*Tahtotilassa
massalmaa
91*

Metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-16,16-dimetyyli-15-hydroksi-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin (83 mg) liuokseen metanolissa (1 ml) lisättiin kaliumkarbonaattia (41 mg). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 19 h, siihen lisättiin 1-n kloorivetyhapon vesiliuosta pH 7:ään, ja se laimennettiin etyyliasetaatilla (90 ml). Seos pestiin suolaliuoksella, orgaaninen faasi erotettiin ja kuivattiin, ja liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-16-metyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin C-15-epimeerien seosta. Ohutkerroskromatografoimalla silikageelilevyillä (Merck, Darmstadt) käyttäen kehitysliuoksena etyyliasetaatia saatiin puhtaat isomeerit, $R_F = 0,2$ ja $0,25$. N.m.r.-spektrissä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

- 6,9-7,4, leveä multipletti, 4 aromaattista protonia
- 5,2-5,8, leveä multipletti, 4 olefiinista protonia
- 3,5-4,3, leveä multipletti, 6H $>CH-O-$ + vaihdettavat protonit
- 3,62, singletti, 3H, $-COOCH_3$

1,28 ja 1,32, 2 singlettiä, 6H, 16,16-dimetyyliprotonit

Tris(trimetyylisilyyli)johdannaisen massaspektri osoitti ($M-[3\text{-kloori-fenyyl}i.O(C_2H_5)_2]^+$) = 513,2874 (laskettu kaavalle $C_{25}H_{49}O_5Si_3 = 513,2886$).

Lähtöaineena käytetty 9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoaatti) valmistettiin seuraavasti:

7-[2 β -dimetoksimetyyli-3 α ,5 α -bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)syklopent-1 α -yyli]hept-4-cis-eenihapon (valmistettu esimerkissä 1 kuvatulla tavalla) (2,35 g) liuokseen metanolissa (50 ml) lisättiin vedettömän tolueni-p-sulfonihapon tetrahydrofuraaniliuosta (50 ml 0,1-m liuosta). 27 h kuluttua lisättiin pyridiiniä (0,25 ml) ja haihduttamalla liuottimet saatiin dihydroksiesteri, metyyli-7-(2 β -dimetoksimetyyli-3 α ,5 α -dihydroksisiklopent-1 α -yyli(hept-4-cis-enoaatti, $R_F = 0,35$ (etyyliasetaatii). N.m.r.-spektrissä deuterokloroformissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

- 5,3-5,7, leveä multipletti, 2 olefiinista protonia
- 4,1-4,3, leveä multipletti, 3H $>CH-O-$ protonit
- 3,65, singletti, 3H, $-COOCH_3$
- 3,40, 2 singlettiä, 6H, metoksi protonit.

Dihydroksiesterin (1,201 g) liuokseen kuivassa pyridiinissä (19 ml) lisättiin 4-fenyylibentsoyylikloridia (2,47 g). 16 h kuluttua lisättiin vettä (1 ml) ja pyridiini haihdutettiin, jolloin saatiin metyyli-7-[2 β -dime-

toksimetyyli-3 α ,5 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)syklopent-1 α -yyli]hept-4-cis-enoaatti, $R_F = 0,40$ (etyyliasetaatii-tolueeniseos 20:80 tilav./tilav.).

Bis-(4-fenyylibentsoaatin) (1,082 g) liuokseen asetonin (40 ml) ja veden (16 ml) seoksessa lisättiin tolueeni-p-sulfonihappoa (304 mg). Seosta kuumennettiin palautustislaitteen argonkehässä 3 h, sitten neutraloitiin natriumbikarbonaatilla. Liuottimet haihdutettiin, ja jäännös uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml). Uutokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyn suolaliuoksen ja veden 1:1 (tilav./tilav.) seoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla etyyliasetaatii saatiin metyyli-7-[2 β -formyyli-3 α ,5 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)syklopent-1 α -yyli]hept-4-cis-enoaattia, $R_F = 0,40$ (etyyliasetaatii-tolueeniseos 20:80 tilav./tilav.) N.m.r.-spektrissä deuterioasetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

10,1, dubletti, 1H, -CHO

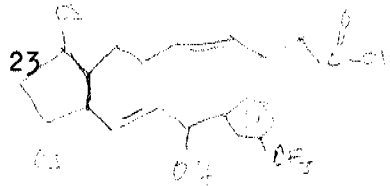
7,2-8,2, leveä multipletti, 18H, fenyylibentsoaattiprotonit

5,15-5,75, leveä multipletti, 4H, olefiiniset ja $>CH-O$ - protonit

3,5, singletti, 3H, -COOCH₂.

Dimetyyli-3-(3-kloorifenoksi)-3-metyyli-2-oksobutyylifosfonaattia (308 mg) ja metyyli-7-[2 β -formyyli-3 α ,5 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-syklopent-1 α -yyli]hept-4-cis-enoaattia (378 mg) liuotettiin tolueenin (10,8 ml) ja t-butanolin (1,2 ml) seokseen. Lisättiin 1-m natriumhydroksidin vesiliuosta (0,90 ml), ja 2-faasiseosta sekoitettiin voimakkaasti 18 h. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen etyyliasetaatii-tolueeniseoksia eluointiin, jolloin saatiin enoni, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-16-metyyli-15-okso-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,14-trans-prostadienoaatti, $R_F = 0,25$ (etyyliasetaatii-tolueeniseos 10:90, tilav./tilav.).

Enonin (404 mg) liuokseen kuivassa tolueenissa (2 ml) lisättiin 8,15 ml 0,36-m di-isobornylioksisaluminiumisopropoksidin tolueeniliuosta. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 h, sitten siihen lisättiin kyllästettyä natriumvetytartraattiliuosta. Seos uutettiin etyyliasetaatilla (90ml), orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin, ja liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-16-metyyli-15-hydroksi-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin C-15 epimeerien seosta, $R_F = 0,20$ ja $0,25$ (etyyliasetaatii-tolueeni, 15:85 tilav./tilav.).



Esimerkki 3

Toistettiin esimerkin 2 alkuosa käyttäen lähtöaineena metyyli-15-hydroksi-9 α ,11,-di(4-fenyylibentsoyylioksi)-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, jolloin saatiin erillisinä metyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin C-15-epimeerit, $R_F = 0,2$ ja $0,3$ (etikkahappo-etyyliasetatti 2,5:97,5 tilav./tilav.). Kummankin epimeerin n.m.r.-spektrillä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

- 7,6, singletti, 4H, aromaattiset protonit
- 5,2-5,8, leveä multiplletti, 5H, C-15 ja 4 olefiiniset protonit
- 3,2-4,7, leveä multiplletti, 5H, $>CH-O-$ ja $-OH$ protonit
- 3,6, singletti, 3H, $-COOCH_3$.

Tris(trimetyylisilyyli)johdannaisen polaarisemman epimeerin massa-spektri osoitti $M^+ = 658,3108$ (laskettu kaavalle $C_{32}H_{53}F_3O_5Si_3 = 658,3149$).

Lähtöaineena käytetty bis(4-fenyylibentsoaatti) valmistettiin esimerkin 2 loppuosassa kuvatulla menetelmällä käyttäen sopivaa fosfonaattia, jolloin saatiin enoni, metyyli-15-okso-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-15-(4-trifluorimetyylifenoksi)-16,17,18,19,20-pentanor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, $R_F = 0,30$ (etyyliasetatti-tolueeni 10:90, tilav./tilav.).

N.m.r.-spektrissä deuterokloroformissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

- 7,0 - 8,3, leveä multiplletti, 24H, aromaattiset ja trans-olefiinit protonit
- 5,2-5,7, leveä multiplletti, 4H, $>CH-O-$ ja cis-olefiiniset protonit
- 3,58, singletti, 3H, $-COOCH_3$

Enoni pelkistettiin halutuksi bis(4-fenyylibentsoaatti)-lähtöaineeksi esimerkin 2 lopussa kuvatulla menetelmällä.

Esimerkki 4

Toistettiin esimerkin 2 alkuosan menetelmä käyttäen lähtöaineena metyyli-16-bentsyyli-15-hydroksi-9 α ,11 α ,-bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, jolloin saatiin metyyli-16-bentsyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, $R_F = 0,20$ ja $0,30$. N.m.r.-spektrillä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

- 7,3, singletti, 5H, aromaattiset protonit
- 5,3-5,7, leveä multiplletti, 4H, olefiiniset protonit
- 3,65, singletti, 3H, $-COOCH_3$
- 0,7-0,9, kaksinkertainen subletti, 3H, C-17 protonit.

Tris(trimetyylisilyyli)-johdannaisen polaarisemman epimeerin massa-spektri osoitti $M^+ = 617,3494$ (laskettu kaavalle $C_{34}H_{60}O_5Si_3 = 617,3510$). Lähtöaineena käytetty bis(4-fenyylibentsoaattia) valmistettiin esimerkin 2 loppuosassa kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtöaineena sopivaa fosfo-naattia, jolloin saatiin enoni, metyyli-16-bentsyyli-15-okso-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyyliseksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, $R_F = 0,25$ (etyyliasetatti:toluene 10:90 tilav./tilav.).

N.m.r.-spektrissä deuteroidussa kloroformissa oli seuraavat tyypil-liset alueet (δ -arvot):

- 6,8-8,2, leveä multipletti, 24H, C-13 ja aromaattiset protonit
- 6,22, dubletti, 1H, C-14 protoni
- 5,2-5,6, leveä multipletti, 4H, cis-olefiiniset ja C9 ja C11 protonit
- 3,6, singletti, 3H, $-COOCH_3$
- 1,0-1,1, dubletti, 3H, C-17 protonit

Esimerkki 5

Toistettiin esimerkin 1 menetelmä käyttäen lähtöaineena metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α -dihydroksi-15-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-2a-homoprostadienoaattia, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenok-si)-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-2a-homopros-tadienoaatti, $R_F = 0,4$ (etikkahappo-etyyliasetatti 3:97, tilav./tilav.). N.m.r.-spektrissä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

- 6,9-7,5, leveä multipletti, 4 aromaattista protonia
- 5,3-5,8, leveä multipletti, 4 olefiinista protonia
- 3,6, singletti, 3H, $-COOCH_3$

Tris(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri osoitti (M -[3-kloorifenoksimetyyli]) $^+ = 527,3033$, (laskettu kaavalle $C_{26}H_{51}O_5Si_3 = 527,3044$).

Lähtöaineena käytetty 9 α ,11 α -dihydroksiyhdiste valmistettiin esimer-kin toisessa osassa kuvatulla menetelmällä käyttäen (4-karboksibutyyli)tri-fenyylifosfoniumbromidia (3-karboksipropyli)trifenyylifosfoniumbromidin sijasta, jolloin saatiin metyyli-8-[2 β -dimetoksimetyyli 3 α ,5 α -bis(tetrahyd-ropyran-2-yylioksi)syklopent-1 α -yyli]okt-5-cis-enoaatti, $R_F = 0,3$ (etyyli-asetatti).

Esimerkin 1 jälkimmäisen osan loppuprosessi toistettiin käyttäen yllä saatua bis(tetrahydropyranyyli)-johdannaista, jolloin saatiin haluttu lähtöaine, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α -dihydroksi-15-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-2a-homoprostadienoaatti, $R_F = 0,5$ (metanoli-etyyli-asetatti 10:90, tilav./tilav.).

Esimerkki 6

Metyyli-16-(3-kloorifenoksi-9 α ,11 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia (22 mg) sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonkehässä metanolin (2,5 ml) ja veden (0,5 ml) seoksessa 1-m kaliumhydroksidin metanoliliuoksen (0,5 ml) kanssa 16 h. Lisättiin jääetikkaa liuoksen pH:n säätämiseksi 7:ään, sitten liuottimet haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös tehtiin happameksi pH 3-4:ään oksaalihapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 15 ml). Uutokset pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin, liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienihapon C-15 epimeerit. Epimeerit erotettiin ohutkerroskromatografialla käyttäen etikkahappo-etyyliasetaatitiseosta 3:97, R_F = 0,10 ja 0,15. N.m.r.-spektrissä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

6,9-7,5, leveä multipletti, 4 aromaattista protonia

5,3-5,8, leveä multipletti, 4 olefiinista protonia

3,8-5,0, leveä multipletti, 9H, C-9,11,15 ja 16 ja OH protonit

Tetra(trimetyylisilyyli)-johdannaisen polaarisemman epimeerin massaspektri osoitti $(M-[3\text{-kloorifenoksimetyyli}])^+ = 571,3111$ (laskettu kaavalle $C_{27}H_{55}O_5Si_4 = 571,3127$).

Esimerkki 7

Esimerkin 6 menetelmä toistettiin käyttäen lähtöaineena metyyli-16-bentsyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, jolloin saatiin 16-bentsyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienihappo, R_F = 0,20 ja 0,25 (etikkahappo-etyyliasetaatit 2,5:97,5 tilav./tilav.). N.m.r.-spektrillä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot) 7,1-7,4, multipletti, 5H, aromaattiset protonit.

5,2-5,6, leveä multipletti, 4H, olefiiniset protonit,

3,7-4,6, leveä multipletti, 7H, C-9,11 ja 15 ja OH protonit

2,8-3,1, leveä multipletti, 1H, C-16 protoni

0,75-0,9, kaksinkertainen dubletti, 3H, 17-metyyli

Tetra(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri osoitti $M^+ = 690,3986$ (laskettu kaavalle $C_{36}H_{66}O_5Si_4 = 690,3929$).

Esimerkki 8

Toistettiin esimerkin 2 alkuosassa kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-15-hydroksi-15-metyyli-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyyliseksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-15-metyyli-9 α ,11 α ,15-tri-

hydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin C-15 epimeerien seosta, $R_F = 0,20$ (etikkahappo-etyyliasetatti 3:97 tilav./tilav.). N.m.r.-spektrillä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

6,8-7,3, leveä multipletti, 4 aromaattista protonia

5,2-5,8, leveä multipletti, 4 olefiinista protonia

3,3-4,3, leveä multipletti, metyyliesteri, C-9,11 ja 16 ja OH protonit

1,35, dubletti, 3H, 15-metyyli protonit

Tris(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri osoitti $(M-CH_3)^+ = 653,2930$ (laskettu kaavalle $C_{32}H_{54}ClO_6Si_3 = 653,2913$).

Lähtöaineena käytetty 9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoaatti) voidaan valmistaa seuraavasti:

Metyyli-16-(3-kloorifenoksi-15-okso-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylisilyoksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin (244 mg) (valmistettu kuten esimerkissä 2) liuokseen tetrahydrofuraanissa (9,2 ml) lisättiin -78°C:ssa metyylimagnesiumbromidin 3,4-m liuosta eetterissä (0,90 ml) 20 minuutin kuluttua lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta (10 ml) ja sitten etyyliasetattia (90 ml). Liuos pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin, jolloin haihduttamalla liuotin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-15-hydroksi-15-metyyli-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylisilyoksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, $R_F = 0,25$ (etyyliasetatti-tolueeni 20:80 tilav./tilav.).

Esimerkki 9

Metyyli-16-bentsyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin (21 mg) liuokseen eetterissä (6 ml) lisättiin litiumaluminiumhydridiä (38 mg). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 0,5 tuntia, ylimääräinen hydridi hajotettiin lisäämällä vettä (1 ml), ja seos uutettiin etyyliasetatilla. Uutokset kuivattiin ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 16-bentsyyli-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadieni-1,9 α ,11 α ,15-tetraolia, $R_F = 0,30$ ja 0,35 (metanoli-etyyliasetatti 10:90 tilav./tilav.). N.M.r.-spektrissä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

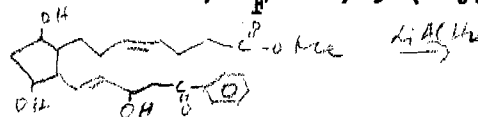
7-15, singletti, 5H aromaattiset protonit

5,2-5,7, leveä multipletti, 4H, olefiiniset protonit

3,3-4,3, leveä multipletti, 9H, C-1,9,11 ja 15 ja OH protonit

2,7-3,1, leveä multipletti, 3H, $pH-CH_2-CH<$

0,75-0,95, kaksinkertainen dubletti, 3H, C-17 metyyliprotonit.



Tetra(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri osoitti $M^+ = 676,4194$ (laskettu kaavalle $C_{36}H_{68}O_4Si_4 = 676,4229$).

Esimerkki 10

Metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α -hydroksi-9-okso-15-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin ja metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α -hydroksi-11-okso-15-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin seoksen (53 mg) liuosta 2 ml:ssa etikkahappo-vesiseoksessa 2:1 (tilav./tilav.) ja tetrahydrofuraanissa (0,5 ml) sekoitettiin 50°C:ssa 6 tuntia. Liuottimet haihdutettiin, ja jäännös kromatografoitiin silikageelilevyillä käyttäen kehitysluottimena etyyliasetaattia, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-9-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, $R_F = 0,2$ ja $0,3$ (etyyliasetaatti); n.m.r.-spektri deuteroidussa asetonissa:

- 6,8-7,4 δ , leveä multipletti, 4 aromaattista protonia
- 5,3-5,9, leveä multipletti, 4 olefiinista protonia
- 3,9-4,7, leveä multipletti, 6H, C-11,15 ja 16 ja OH protonit
- 3,58, singletti, $-COOCH_3$;

9-metoksiimi-bis(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri $M^+ = 609,2699$ (laskettu kaavalle $C_{30}H_{48}ClNO_6Si_2 = 609,2706$); ja metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,15-dihydroksi-11-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, $R_F = 0,19$ ja $0,21$ (etyyliasetaatti-tolueeni 50:50 tilav./tilav.); n.m.r.spektri deuteroidussa asetonissa:

- 6,8-7,4 δ , leveä multipletti, 4 aromaattista protonia
- 5,3-5,8, leveä multipletti, 4 olefiinista protonia
- 3,8-4,6, leveä multipletti, 6H, C-9,15 ja 16 ja OH protonit
- 3,60, singletti, 3H, $-COOCH_3$;

11-metoksiimi-bis(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri $M^+ = 609,2651$ (laskettu kaavalle $C_{30}H_{48}ClNO_6Si_2 = 609,2606$).

Yllä olevassa prosessissa lähtöaineena käytetty 9-okso- ja 11-okso-tetrahydropyranyylijohdannaisen seos valmistettiin seuraavasti:

Metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-15-hydroksi-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin (199 mg) liuokseen metyleenidikloridissa (2,5 ml) lisättiin argonkehässä peräkkäin uudelleentislattua 2,3-dihydropyraania (0,23 ml) ja vedettömän tolueeni-p-sulfonihapon liuosta tetrahydrofuraanissa (0,1 ml 0,1-m liuosta). 10 minuutin kuluttua lisättiin pyridiiniä (3 tippaa) ja sitten etyyliasetaattia (90 ml). Liuos pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuottimet saatiin vastaava

tetrahydropyranyylieetteri kirkkaana öljynä, $R_F = 0,20$ (etyyliasetaat-tolueeni 10:90 tilav./tilav.).

Toistettiin esimerkin 2 ensimmäisessä osassa kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena yllä kuvattua tetrahydropyranyylieetteriä, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α -dihydroksi-15-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, $R_F = 0,30$ (etyyliasetaat-ti).

Metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α -dihydroksi-15-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin (106 mg) liuokseen asetonissa (40 ml) lisättiin -40°C:ssa Jones'in reagenssia (kromihappoa asetonissa) (50 ul, 8-n). 50 minuutin kuluttua lisättiin isopropanolia (1 ml), ja liuos neutraloitiin pH 7:ään kyllästetyllä natriumbikarbo-naatin vesiliuksella. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös liuotettiin etyyli-asetaat-tiin (40 ml). Liuos pestiin suolaliuksella ja kuivattiin, jolloin haihduttamalla liuottimet saatiin haluttu 9-okso-tetrapyranyylieetterin, $R_F = 0,15$ (etyyliasetaat-ti-tolueeni 50:50 tilav./tilav.) ja 11-okso-tetrahydropyranyylieetterin, $R_F = 0,25$ (etyyliasetaat-ti-tolueeni 50:50 tilav./tilav.) seos.

Esimerkki 11

Toistettiin esimerkin 10 menetelmä käyttäen lähtöaineena metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α -hydroksi-16-metyyli-9-okso-15-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin ja metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α -hydroksi-16-metyyli-11-okso-15-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin seosta, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-16-metyyli-9-okso-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, $R_F = 0,3$ ja $0,4$ (etyyliasetaat-ti); n.m.r.-spektri deuteroidussa asetonissa:

6,9-7,4 δ , leveä multipletti, 4 aromaattista protonia

5,3-5,9, leveä multipletti, 4 olefiinista protonia

3,9-4,3, leveä multipletti, 4H, C-11 ja 15 ja OH protonit

3,58, singletti, 3H, -COOCH₃,

1,24 ja 1,28, 2 singlettiä, 6H, 16,16-dimetyyli;

bis(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri $(M-CH_3)^+ = 593,2496$ (laskettu kaavalle $C_{30}H_{46}ClO_6Si_2 = 593,2522$); ja metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,15-dihydroksi-16-metyyli-11-okso,18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, $R_F = 0,20$ ja $0,25$ (etyyliasetaat-ti-tolueeni 50:50 tilav./tilav.); n.m.r.-spektri deuteroidussa asetonissa:

6,9-7,4 δ , leveä multipletti, aromaattiset protonit

5,3-5,9, leveä multipletti, olefiiniset protonit

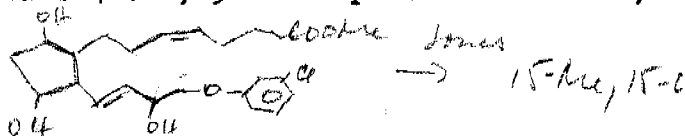
3,9-4,6, leveä multipletti, C-9 ja 15 ja OH protonit

3,58, singletti, 3H, -COOCH₃

1,22 ja 1,28, 2 singlettiä, 6H, 16,16-dimetyyli
11-metoksiimi-bis(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri
(M-CH₃)⁺ = 622,2734 (laskettu kaavalle C₃₁H₄₉ClNO₆Si₂ = 622,2787).

Lähtöaineena käytetty 9-okso- ja 11-oksetetrahydropyranyylijohtannaisen seos valmistettiin esimerkin 10 loppuosassa kuvatulla menetelmällä lähtien vastaavasta 16-metyylitrinor-yhdisteestä, jolloin välituotteina oli metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-16-metyyli-9 α ,11 α -bis-(4-fenyylibentsoyylioksi)-15-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, R_F = 0,20 ja 0,30 (etyyliasetaat-ti-tolueeni 10:90 tilav./tilav.) ja metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α -dihydroksi-16-metyyli-15-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, R_F = 0,30 (etyyliasetaat-ti).

Esimerkki 12



Toistettiin esimerkin 10 loppuosassa kuvattu hapetus Jones'in reagenssilla käyttäen lähtöaineena metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-15-metyyli-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-9-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, R_F = 0,25 (etyyliasetaat-ti); n.m.r.-spektri deuteroidussa asetonissa:

- 6,8-7,4, leveä multipletti, 4 aromaattista protonia
- 5,2-5,9, leveä multipletti, 4 olefiinista protonia
- 3,8-4,3, leveä multipletti, 5H, C-11 ja 16 ja OH protonit
- 3,58, singletti, 3H, -COOCH₃
- 1,38, 2 singlettiä, 3H, 15-metyyli;

9-metoksiimi-bis(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri M⁺ = 623,2864 (laskettu kaavalle C₃₁H₅₀ClNO₆Si₂ = 623,2862); ja metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-11-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaattia, R_F = 0,45 (etyyliasetaat-ti), n.m.r.-spektri deuteroidussa asetonissa:

- 6,8-7,4, leveä multipletti, 4 aromaattista protonia
- 5,3-5,9, leveä multipletti, 4 olefiinista protonia
- 3,8-4,6, leveä multipletti, 5H, C-9 ja 16 ja OH prptonit
- 3,58, singletti, 3H, -COOCH₃
- 1,35, singletti, 3H, 15-metyyli;

11-metoksiimi-bis(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri (M-CH₃)⁺ = 608,2650 (laskettu kaavalle C₃₀H₄₇ClNO₆Si₂ = 608,2627).

Yllä olevaan menetelmään tarvittava lähtöaine valmistettiin esimerkin 2 alkuosan mukaan käyttäen lähtöaineena metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-15-dihydroksi-15-metyyli-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-17,18,19,20-tetranor-

4-cis,13-trans-prostadienoaattia, jolloin saatiin haluttu metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-15-metyyli-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, $R_F = 0,20$ (etikkahappo-etyyliasetaatte 3:97 tilav./tilav.).

Esimerkki 13

Toistettiin esimerkin 2 alkuosan menetelmä käyttäen lähtöaineena metyyli-16-bentsyyli-15-hydroksi-9 α ,11 α -bis-(4-fenyylibentsoyylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis-prostenoaatin ja metyyli-16-bentsyyli-15-hydroksi-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin seosta, josta saatiin puhdistuksen jälkeen ohutkerroskromatografialevyillä, jotka oli impregnoitu hopeanitraatilla, käyttäen eluointiliuottimena etikkahappo-etyyliasetaatte 5:95 (tilav./tilav.) metyyli-16-bentsyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-18,19,20-trinor-4-cis-prostenoaattia, $R_F = 0,40$ (etikkahappo-etyyliasetaatte 5:95, tilav./tilav.); n.m.r.-spektrissä deuteroidussa asetonissa oli seuraavat tyypilliset alueet (δ -arvot):

7,30, singletti, 5H, aromaattiset protonit

5,3-5,7, leveä multipletti, 2H, olefiiniset protonit

3,3-4,3, leveä multipletti, 9H, C-9,11 ja 15 ja OH protonit +

metyyliesteri

0,76-0,90, kaksinkertainen dubletti, 3H, metyyli;

tris(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri $M^+ = 619,3662$ (laskettu kaavalle $C_{34}H_{62}O_5Si_3 = 619,3666$). Lähtöaineena käytetty enolin ja tyydytetyn alkoholin seos voidaan valmistaa seuraavasti:

Metyyli-16-bentsyyli-15-okso-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin (60 mg) liuokseen 1,2-dimetoksietaanissa (1 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (25 mg). 30 minuutin seisotuksen jälkeen huoneen lämpötilassa liuoksen pH säädettiin 4:ään kyllästetyllä natriumvetytartraattiliuoksella ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 10 ml). Uutokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja sitten kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuottimet saatiin haluttu metyyli-16-bentsyyli-15-hydroksi-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)18,19,20-trinor-4-cis-prostenoaatin ja metyyli-16-bentsyyli-15-hydroksi-9 α ,11 α -bis(4-fenyylibentsoyylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatin, $R_F = 0,45$ (etyyliasetaatte-tolueeni 25-75 tilav./tilav.) seos.

7,11-asennin
natriumborihydridin
pössi

Esimerkki 14

16-bentsyyli-1-metoksi-9 α ,11 α ,15-tris(tetrahydropyran-2-yylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienin (43 mg) liuosta etikkahapon ja veden 2:1 (tilav./tilav.) seoksessa (3 ml) sekoitettiin 45°C:ssa 3 tuntia. Liuottimet haihdutettiin, ja jäännös kromatografoitiin ohutkerroskromatografialevyillä käyttäen kehitysliuottimena etikkahappo-etyyliasetaatista 2,5:97,5 (tilav./tilav.), jolloin saatiin 16-bentsyyli-1-metoksi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadieni-9 α ,11 α ,15-triolia kirkkaana öljynä, $R_F = 0,30$ (etikkahappo-etyyliasetatti 2,5:97,5 tilav./tilav.). N.m.r.-spektrissä oli seuraavat tyypilliset alueet (δ arvot):

7,1-7,3, dubletti, 5H, aromaattiset protonit

5,2-5,6, leveä multipletti, 4H, olefiiniset protonit

3,1-4,3, leveä multipletti, 11H, C-1,9,11 ja 15 ja OH protonit ja 1-metoksi

0,75-0,9, kaksinkertainen dubletti, metyyli

Tris(trimetyylisilyyli)-johdannaisen massaspektri $M^+ = 618,3955$ (laskettu kaavalle $C_{34}H_{62}O_4Si_3 = 618,3921$).

Lähtöaineena käytetty tris(tetrahydropyranyylieetteri) valmistettiin seuraavasti:

Metyyli-16-bentsyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienolaatin polaarisemman C-15 epimeerin (33 mg) liuokseen metyleenidikloridissa (3 ml) lisättiin tyypikehässä peräkkäin uudelleentislattua 2,3-dihydropyraania (207 ul) ja vedettömän tolueeni-p-suldonihapon liuosta tetrahydropyraanissa (57 ul 1-%:ista paino/tilav. liuosta). 10 minuutin kuluttua lisättiin pyridiiniä (3 tippaa), sitten etyyliasetattia (50 ml). Liuos pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kylästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuottimet saatiin tris(tetrahydropyranyylieetteri) kirkkaana öljynä, $R_F = 0,7$ (etyyliasetatti-tolueeni 50:50).

Tris(tetrahydropyranyylieetterin) (50 mg) liuos kuivassa eetterissä (3 ml) lisättiin litiumaluminiumhydridin (57 mg) suspensioon eetterissä (5 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, ylimääräinen hydridi hajotettiin lisäämällä vettä (1 ml), ja seos uutettiin etyyliasetatilla, jolloin saatiin 1-alkoholi, 16-bentsyyli-9 α ,11 α ,15-tris(tetrahydropyran-2-yylioksi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadien-1-oli, $R_F = 0,3$ (etyyliasetatti-tolueeni 50:50).

1-alkoholin (39 mg) liuokseen dimetoksietaanissa (.1 ml) lisättiin peräkkäin metyylijodidia (0,5 ml) ja natriumhydridiä (4 mg 80-%:ista paino/tilav. suspensiota öljyssä). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tun-

tia, liuottimet poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännöstä ravisteltiin etyyliasetaatin (10 ml) ja veden (2 ml) seoksen kanssa. Orgaaninen faasi erotettiin ja kuivattiin, ja liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin haluttu tris(tetrahydropyranyylieetteri) $R_F = 0,6$ (etyyliasetatti).

Esimerkki 15

paino/tilav.-%

16-(3-kloorifenoksi-9 α ,11 α ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienihappo	0,003
Natriumfosfaatti B.P.	2,90
Hapan natriumfosfaatti B.P.	0,30
Vettä injektiotarkoituksiin	ad 100

Natriumfosfaatti B.P. liuotettiin noin 80 %:iin vedestä, sitten lisättiin prostadienihappo-johdannainen ja tämän luettua hapan natriumfosfaatti B.P. Liuos laimennettiin vedellä (injektiotarkoituksiin) 100 ml:aan ja pH säädettiin 6,7-7,7:ään. Liuos suodatettiin kiinteän aineen poistamiseksi, steriloidtiin suodattamalla ja täytettiin etukäteen steriloituihin neutraalilasiampulleihin aseptisissa olosuhteissa. Välittömästi ennen käyttöä ampullin sisältö laimennetaan natriumkloridiliuoksella B.P. suonensisäistä infuusiota varten.

Prostadienihappojohdannainen voidaan tietenkin korvata ekvivalenttisella määrällä toista keksinnön mukaista prostaanihappojohdannaista.

Esimerkki 16

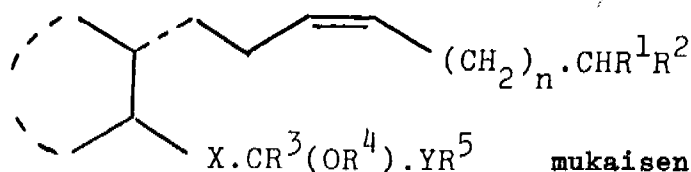
Toistettiin esimerkin 14 menetelmä jättäen pois natriumfosfaatti B.P. ja hapan natriumfosfaatti B.P., jolloin saatiin ampulleja, jotka sisälsivät 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-17 α 18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienihapon steriiliä vesiliuosta sisältäviä ampulleja, joita käytetään esimerkissä 15 kuvatulla tavalla.

Prostadienihappojohdannainen voidaan korvata ekvivalenttisilla määrillä muita keksinnön mukaista prostadienihappojohdannaista, jolloin saadaan toisia steriilejä vesiliuoksia.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan:

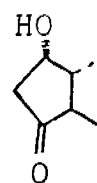
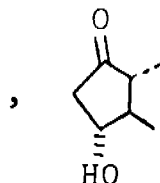
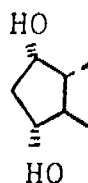
*Esimerkit ja ratkaisu
menetelmät eivät aiheuta
vasta taitaan
piikki, men c/erm. 9*



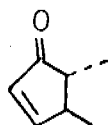
dannaisen valmistamiseksi, jossa



on



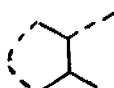
tai



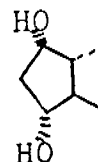
- karbonyyli-

, ja R^1 on karboksiradikaali tai C_{2-12} -alkoksykarbonyyliradi-

kaali, tai



on



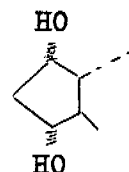
, ja R^1 on hydroksi-

metyyli- tai C_{2-12} -alkoksimetyyliradikaali, R^2 , R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kukin erikseen vetyatomi tai C_{1-5} -alkyyli, X on etyleeni- tai trans-vinyleeniradikaali, Y on C_{1-5} -alkyleenioksidiradikaali, jonka happiatomi on liittynyt R^5 :een, C_{1-5} -alkyleeniradikaali tai suora sidos, R^5 on fenyyli- tai naftyyyliradikaali, joka on substituimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, nitroradikaalilla tai C_{1-5} -alkyyli-, alkoksi- tai halogeenialkyyyliradikaalilla, ja n on 1-4, sekä sellaisten yhdisteiden, joissa R^1 on karboksiradikaali, farmaseutisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

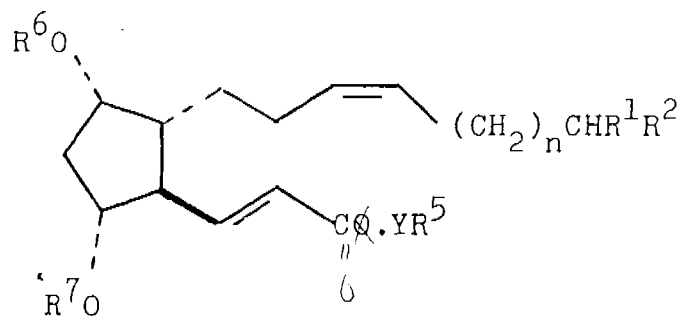
(a) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa



on



ja R^3 ja R^4 ovat kumpikin vetyatomeja, pelkistetään, kaavan:

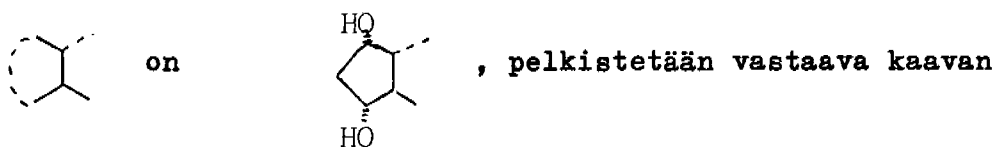


II

mukainen enoni, jossa joko R^7 on vety ja R^6 on vety tai hydroksin suoja-ryhmä tai R^6 ja R^7 ovat kumpikin yllä määritellyn mukaisia hydroksin suoja-ryhmiä, minkä jälkeen, saatu tuote hydrolysoidaan *alk. o. l.*

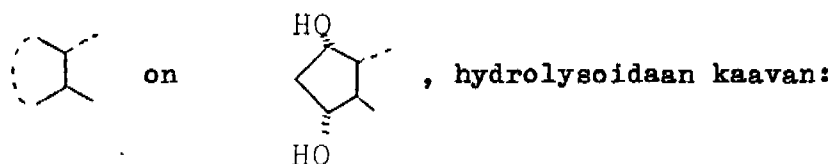
(b) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on alkoksikarbonyyli, vastaava kaavan I mukainen prostaani johdannainen, jossa R^1 on karboksiradikaali, saatetaan reagoimaan C_{1-11} -diatsoalkaanin kanssa tai sen C_{1-11} -alkyylihalogeenidin kanssa muodostaman suolan kanssa;

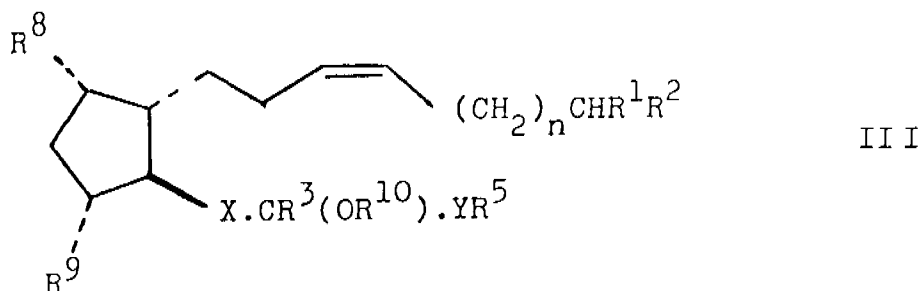
(c) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on hydroksimetyyli ja



I mukainen prostaani johdannainen, jossa R^1 on alkoksikarbonyyliradikaali;

(d) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on alkoksimetyyli, ja



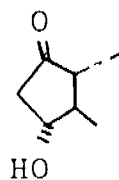


mukainen yhdiste, jossa R^1 on C_{2-11} -alkoksimetyyli, R^8 ja R^9 ovat kumpikin tetrahydropyran-2-yyiliradikaaleja, ja R^{10} on tetrahydropyran-2-yyiliradikaali tai C_{1-5} -alkyyiliradikaali;

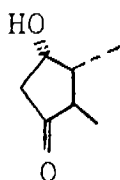
(e) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa



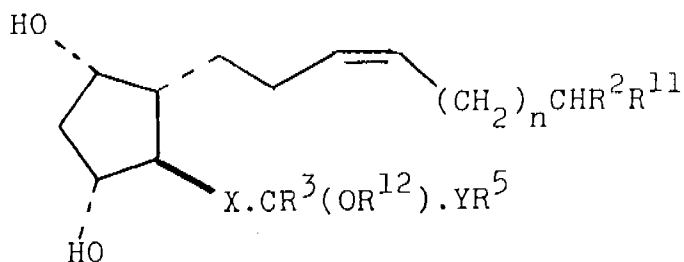
on



tai



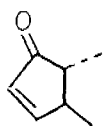
, ja R^3 on alkyyiliradikaali, hapetetaan kaavan:



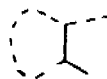
mukainen yhdiste, jossa R^{11} on C_{2-11} -alkoksikarbonyyli tai tri(C_{1-5} -alkyyli)silyylioksidikarbonyyli, ja R^{12} on C_{1-5} -alkyyli tai tri(C_{1-5} -alkyyli)silyyli tai tetrahydropyran-2-yyli, minkä jälkeen tarpeen mukaan silyylisuojarahmät hydrolysoidaan käsittelemällä näin saatua tuotetta hapolla;

(f) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^4 on alkyyli, vastaava kaavan I mukainen prostaani johdannainen, jossa R^4 on vety, saatetaan reagoimaan alkyylihalogenidin, kanssa vahvan emäksen (1 mooli) läsnäollessa,

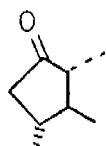
(g) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa:



, dehydratoidaan vastaava kaavan I mukainen prostaani johdannainen, jossa:



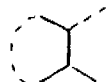
on



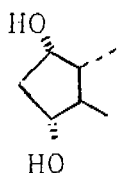
;

HO

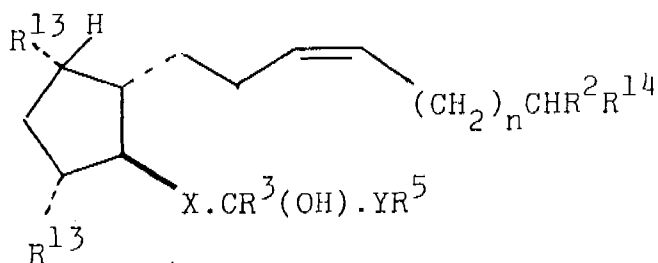
h) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa:



on



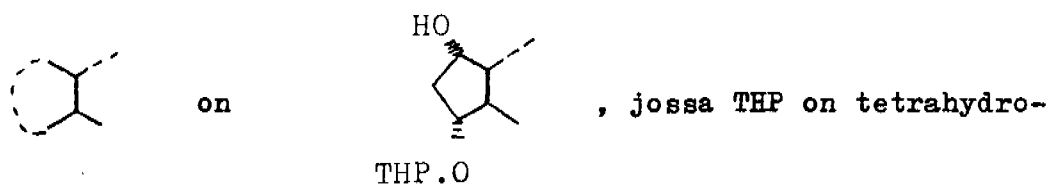
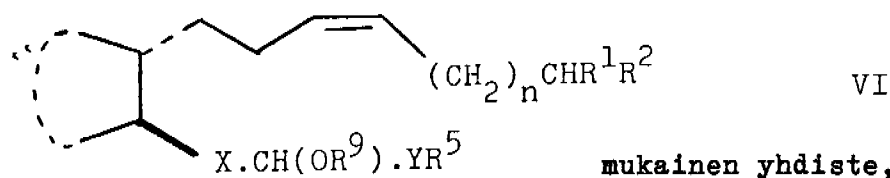
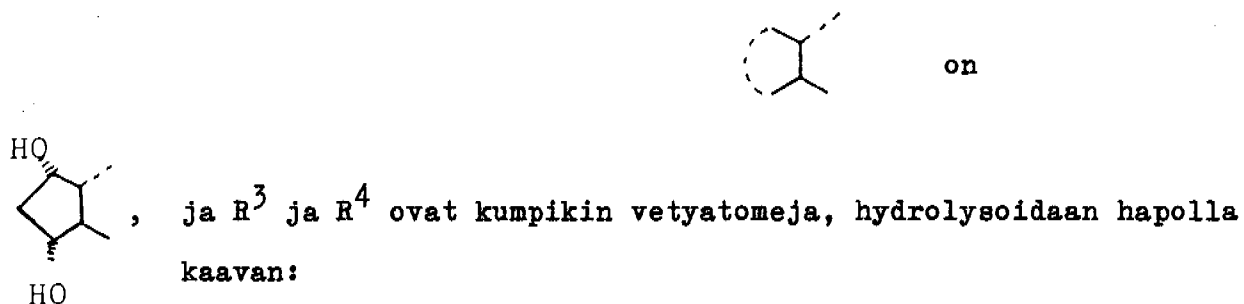
, ja R^3 on alkyyli, hydrolysoidaan hapolla kaavan:



V

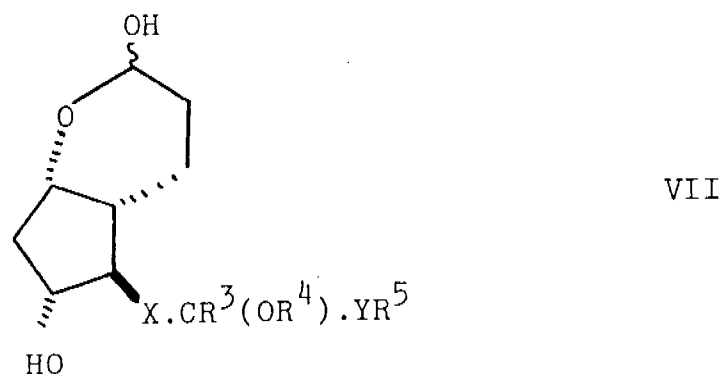
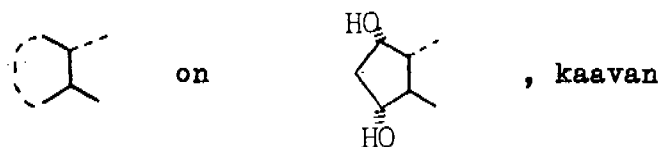
mukainen silyyli johdannainen, jossa R^{13} on tri(C_{1-5} -alkyyli)silyylioksidira-dikaali, R^3 on C_{1-5} -alkyyli, ja R^{14} on tri(C_{1-5} -alkyyli)silyylioksidikarbonyyli, tri(C_{1-5} -alkyyli)silyylioksimetyyli, C_{2-12} -alkoksidikarbonyyli tai C_{2-12} -alkoksimetyyli;

(i) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa:



pyran-2-yyli, ja R^9 merkitsee yllä määriteltä; tai

(j) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on karboksi, ja



mukainen laktoli saatetaan reagoimaan kaavan $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^2\text{COOH.Z}^-$, jossa Z^- on anioni, mukaisen (3-karboksiopropyyli)trifenyylifosfoniumsuolan kanssa vahvan emäksen läsnäollessa.

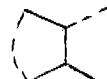
2. Patenttivaatimuksen 1a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydroksin suojaryhmä on korkeintaan 15 hiiliatomia sisältävä aroyyliradikaali.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aroyyliradikaali on bentsoyyli- tai 4-fenyylibentsoyyyliradikaali.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistys suoritetaan natriumboorihydridillä, sinkkiboorihydridillä, aluminiumtri-isopropoksidilla tai di-isobornyylioksisialuminium-isopropoksidilla.

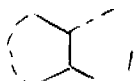
5. Kaavan I mukainen prostaani johdannainen, jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, Y ja n merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen prostaani johdannainen, jossa R^1 on karboksi, hydroksimetyyli, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, dekyylioksimetyyli, metoksimetyyli, etoksimetyyli, butoksimetyyli tai dekyylioksimetyyli, R^2 , R^3 ja R^4 ovat kukin vetyatomeja tai metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli- tai pentyyyliradikaaleja,



X ja n merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, Y on metyleenioksi, etyleenioksi, trimetyleenioksi, isopropylideenioksi, propylideenioksi, 1-metyylipropylideenioksi, 1-etyylipropylideenioksi, metyleeni, etyleeni, metyylietyleeni, trimetyleeni, etylideeni, propylideeni, isopropylideeni, 1-metyylipropylideeni tai 1-etyylipropylideeni tai suora sidos, ja R^5 on fenyyli- tai naftyyyliradikaali, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista substitueinteista: kloori, fluori, bromi, jodi, metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, C_{1-5} -kloorialkyyli tai -fluorialkyyli, ja sellaisen yhdisteen ollessa kysymyksessä, jossa R^1 on karboksiradikaali, sen ammonium-, alkyyliammonium-, jossa on 1-4 C_{1-5} -alkyyyliradikaalia, alkanoliammonium-, joka sisältää 1-3 2-hydroksietyyyliradikaalia, ja alkali-metallisuolat.

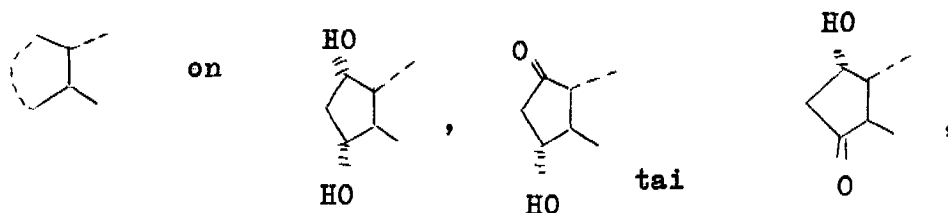
7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen prostaani johdannainen, jossa R^1 on karboksi tai hydroksimetyyli tai C_{2-5} -alkoksikarbonyyli tai -alkoksimetyyli, R^2 , R^3 ja R^4 ovat kukin vetyatomeja tai metyyli- tai etyyyliradikaaleja,



ja X merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, n on 1 tai 2, Y on metyleenioksi-, isopropylideenioksi-, metyylietyleeniradikaali tai suora sidos, ja R^5 on fenyyli- tai naftyyyliradikaali, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella seuraavista substitueinteista: kloori,

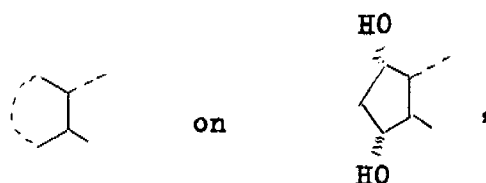
fluori, bromi, jodi, metyyli, etyyli, metoksi, etoksi tai trifluorimetyyli, ja sellaisen yhdisteen ollessa kysymyksessä, jossa R^1 on karboksiradikaali, sen ammonium-, trietyyliammonium-, etanoliammonium-, dietanoliammonium- ja natrium- ja kaliumsuolat.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen prostaani johdannainen, jossa R^1 on karboksi, hydroksimetyyli, metoksikarbonyyli tai metoksimetyyli, R^2 , R^3 ja R^4 ovat kukin vetyatomeja tai metyyli radikaaleja,



, X merkitsee samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, n on 1 tai 2, Y on metyleenioksi, isopropylideenioksi tai metyylietyleeni tai suora sidos, ja R^5 on fenyyli, kloorifenyyli tai trifluorimetyylifenyyli tai sellaisen yhdisteen ollessa kysymyksessä, jossa R^1 on karboksiradikaali, sen patenttivaatimuksessa 7 määritellyt suolat.

9. Patenttivaatimuksen 5 mukainen prostaani johdannainen, jossa R^1 on karboksi, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, hydroksimetyyli tai metoksimetyyli, R^2 , R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia merkitsevät vetyatomia tai metyyli radikaalia,



X on trans-vinyyleeni, Y on metyleenioksi, n on 1, ja R^5 merkitsee patenttivaatimuksessa 1 määriteltä.

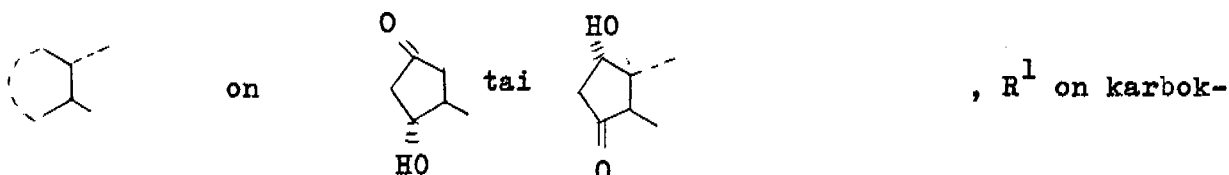
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen prostaani johdannainen, jossa R^5 on fenyyli, halogeenifenyyli tai halogeenialkyyli fenyyli.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen prostaani johdannainen, jossa R^5 on fenyyli, kloorifenyyli tai trifluorimetyylifenyyli.

12. Patenttivaatimuksen 9 mukainen prostaani johdannainen, jossa R^5 on fenyyli, 3-kloorifenyyli tai 4-trifluorimetyylifenyyli.

13. Patenttivaatimuksen 9 mukainen prostaani johdannainen, joka on metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, 16-(3-kloorifenoksi)9 α ,11 α ,15-trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadieeni happo, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-16-metyyli-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, metyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, 16-bentsyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-peostadieeni happo, metyyli-16-bentsyyli-9 α ,11 α ,15-trihydroksi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti tai 16-bentsyyli-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadieeni-1,9 α ,11 α ,15-tetraoli.

14. Patenttivaatimuksen 5 mukainen prostaani johdannainen, jossa



si tai metoksykarbonyyli, R² ja R⁴ ovat kumpikin vetyatomeja, R³ on vety tai metyyli, n on 1, X on trans-vinyleeni, Y on metyleenioksi tai isopropylideenioksi, ja R⁵ merkitsee patenttivaatimuksessa 1 määriteltä.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen prostaani johdannainen, jossa R⁵ on fenyyli, halogeenifenyyli tai halogeenialkyylifenyli.

16. Patenttivaatimuksen 14 mukainen prostaani johdannainen, jossa R⁵ on fenyyli, kloorifenyyli tai trifluorimetyylifenyyli.

17. Patenttivaatimuksen 14 mukainen prostaani johdannainen, jossa R⁵ on fenyyli, 3-kloorifenyyli tai 4-trifluorimetyylifenyyli.

18. Patenttivaatimuksen 14 mukainen prostaani johdannainen, joka on metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-9-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-11 α ,15-dihydroksi-16-metyyli-9-okso-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,15-dihydroksi-15-metyyli-11-okso-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti tai metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,15-dihydroksi-16-metyyli-11-okso-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans-prostadienoaatti.

19. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 5-18 mukainen prostaani johdannainen, raseemisessa muodossa.

20. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 5-18 mukainen prostaani johdannainen optisesti aktiivisessa muodossa, jolla on edellä kuvatut hyödylliset ominaisuudet.

huole

21. Farmaseuttinen tai eläinlääkinnällinen koostumus, t u n n e t -
t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 5 mukaista prostaani-
dannaista yhdessä farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävän
laimennus- tai kantoaineen kanssa.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen koostumus, joka on tabletteina,
kapseleina, aerosolina, suihkeinhalaatioon sopivana liuoksena, steriilinä
vesi- tai öljypitoisena liuoksena tai suspensiona, suppositorina tai
pessaarina.

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen koostumus, joka on pääasiassa
vettä sisältävänä steriilinä liuoksena, joka sisältää 25-150 µg/ml patentti-
vaatimuksen 5 mukaista prostaani johdannaista.

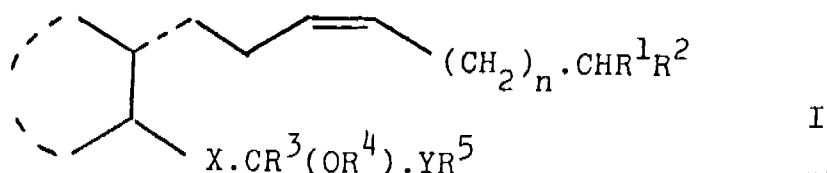
24. Patenttivaatimuksen 5 mukainen prostaani johdannainen oleellises-
ti esimerkissä 1 kuvatun mukaisena.

25. Patenttivaatimuksen 5 mukainen prostaani johdannainen oleellisesti
jossakin esimerkeistä 1-4 kuvatun mukaisena.

26. Farmaseuttinen tai eläinlääkinnällinen koostumus oleellisesti
esimerkissä 15 tai 16 kuvatun mukaisena.

Patentkrav:

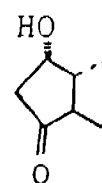
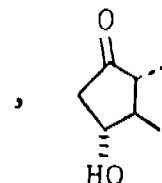
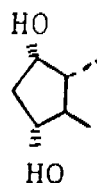
1. Förfarande för framställning av ett prostanderivat med formeln



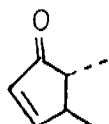
vari antingen



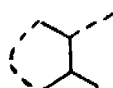
betecknar



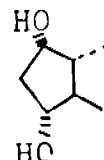
eller

, och R^1 är en karboxiradikal eller en C_{2-12} -alkoxikarbonylradikal,

eller



betecknar

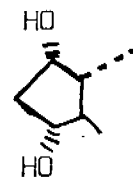
, och R^1 är en hydroxi-

metyl- eller C_{2-12} -alkoximetylradikal, R^2 , R^3 och R^4 , som kan vara lika eller olika, är var och en en väteatom eller en C_{1-5} -alkylradikal, X är metylen eller en trans-vinylenradikal, Y är en C_{1-5} -alkenyloxiradikal, vari syreatomen är bunden vid R^5 , en C_{1-5} -alkylenradikal, eller en direkt bindning, R^5 är en fenyl- eller naftylradikal som är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituenten valda bland halogenatomer, nitroradikaler och C_{1-5} -alkyl-, alkoxi- och halogenalkylradikaler, och n är 1-4, och för de föreningar, vari R^1 är en karboxiradikal, de farmaceutiskt eller veterinärt godtagbara salterna därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar

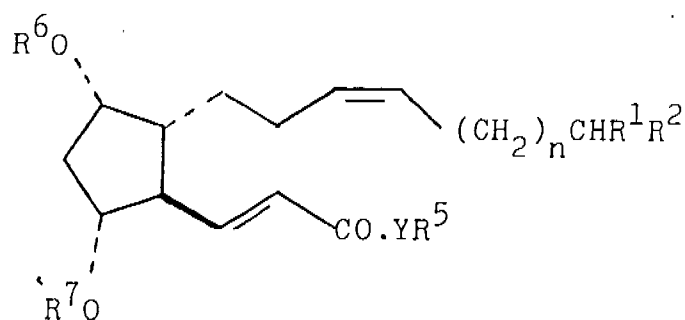
(a) för sådana föreningar vari



betecknar

, och R^3 och

R^4 vardera är väteatomer, reducerande av en enon med formeln

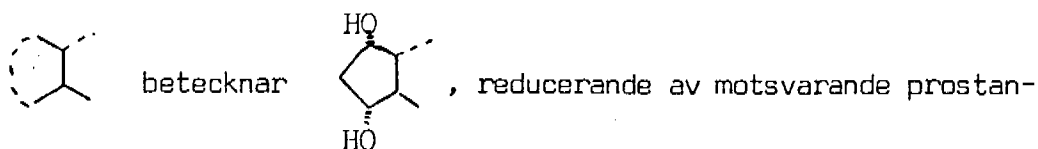


II

vari antingen R^7 är en väteatom och R^6 är en väteatom eller en hydroxiskyddande radikal, eller R^6 och R^7 är vardera en hydroxi-skuddande radikal såsom ovan definierats, varefter, då antingen den ena eller vardera R^6 och R^7 är en hydroxi-skyddande radikal, den erhållna produkten hydrolyseras;

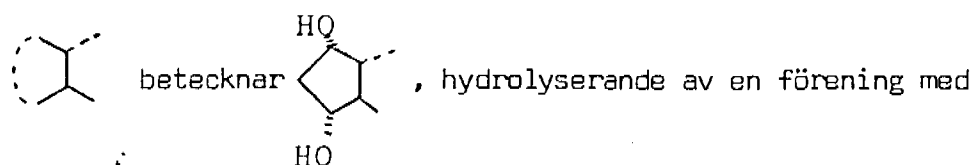
(b) för sådana föreningar vari R^1 är en alkoxikarbonylradikal, reagerande av motsvarande prostanderivat med formeln I, vari R^1 är en karboxiradikal, med ett C_{1-11} -diazalken, eller av ett salt därav med en C_{1-11} -alkylhalogenid;

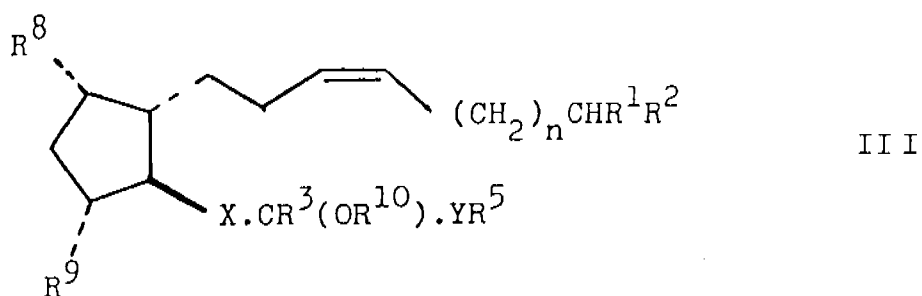
(c) för sådana föreningar vari R^1 är en hydroximetylradikal och



derivat med formeln I, vari R^1 är en alkoxikarbonylradikal;

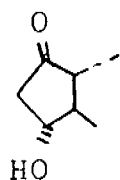
(d) för sådana föreningar vari R^1 är en alkoximetylradikal och



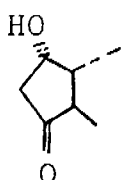


vari R^1 är en C_{2-11} -alkoximetylradikal, R^8 och R^9 är vardera en tetrahydropyran-2-yloxiradikal och R^{10} är en tetrahydropyran-2-ylradikal eller en C_{1-5} -alkylradikal;

(e) för sådana föreningar vari

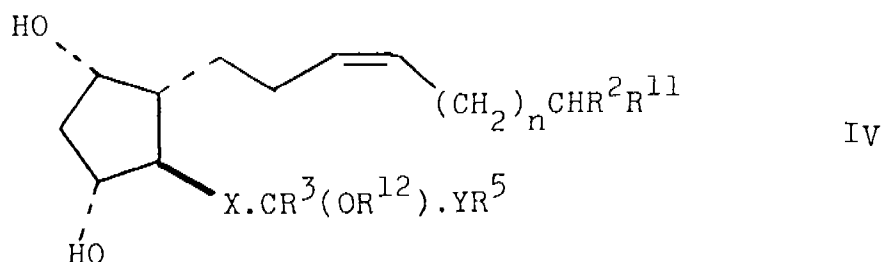


eller



, och R^3 är en alkylradikal, oxiderande av en före-

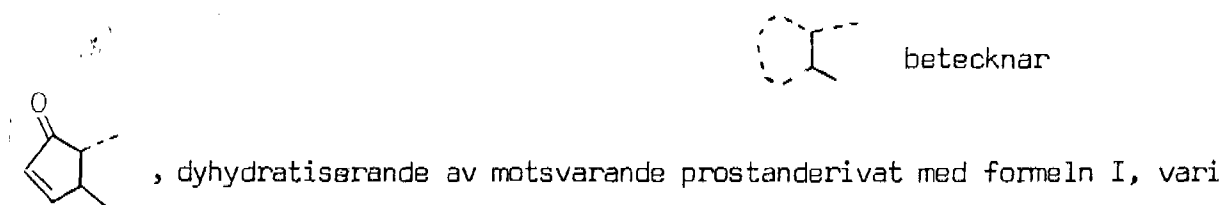
ning med formeln



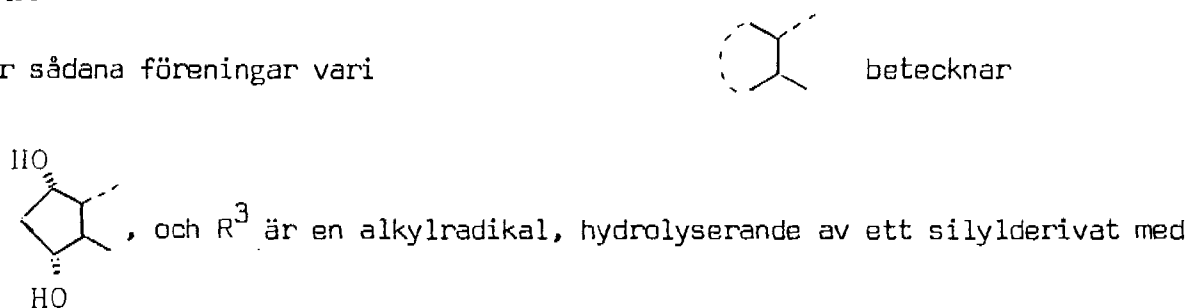
vari R^{11} är en C_{2-11} -alkoxikarbonylradikal eller en tri(C_{1-5} -alkyl)silyloxikarbonylradikal och R^{12} är en C_{1-5} -alkyl- eller tri(C_{1-5} -alkyl)silylradikal, eller en tetrahydropyran-2-ylradikal, varefter, ifall behövt, de skyddande silylgrupperna hydrolyseras genom behandlande av den sålunda erhållna produkten med en syra;

(f) för sådana föreningar vari R^4 är en alkylradikal, reagerande av motsvarande prostanderivat med formeln I, vari R^4 är en väteatom, med en alkylhalogenid i närvaro av en molekylär proportion stark bas;

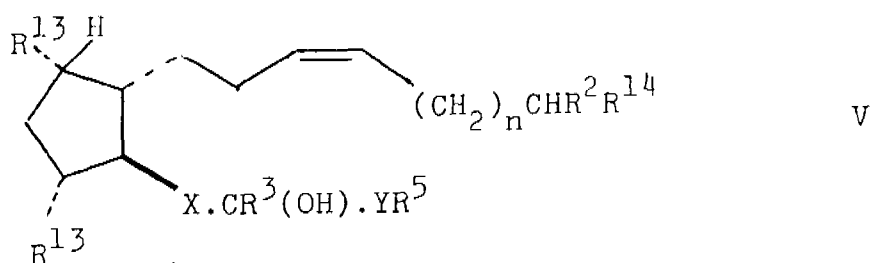
(g) för sådana föreningar vari



(h) för sådana föreningar vari

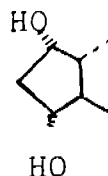


formeln



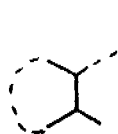
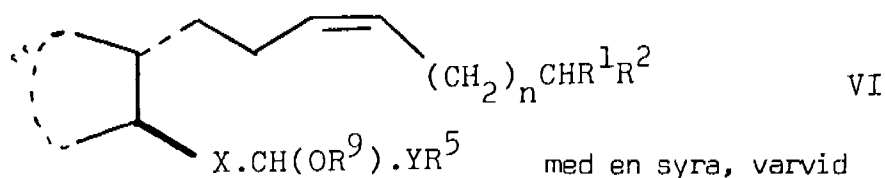
med en syra, varvid R^{13} är en tri(C_{1-5} -alkyl)silyloxiradikal, R^3 är en C_{1-5} -alkylradikal och R^{14} är en tri(C_{1-5} -alkyl)silyloxikarbonyl-, tri(C_{1-5} -alkyl)silyloximetyl-, C_{2-12} -alkoxikarbonyl- eller C_{2-12} -alkoximetylradikal;

(i) för sådana föreningar vari

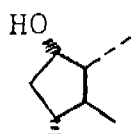


, och R^3 och R^4 vardera är en väteatom, hydrolyserande av en förening

med formeln



betecknar

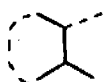


THP.O

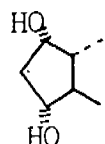
, vari THP är tetrahydropyran-2-

yl och R^9 har ovan definierade betydelse; eller

(j) för sådana föreningar vari R^1 är en karboxiradikal och

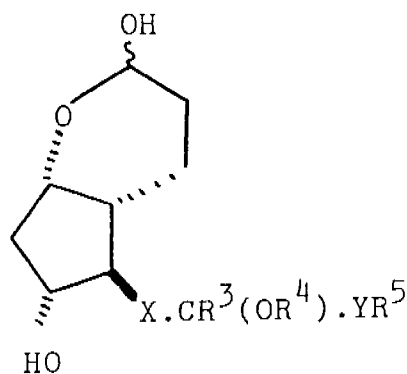


betecknar



, reagerande av en laktol med

formeln



med ett (3-karboxipropyl)trifenylfosfoniumsalt med formeln $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^2\text{COOH.Z}^-$,
vari Z^- är en anjon, i närvaro av en stark bas.

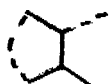
2. Förfarande enligt patentkravet 1a), k ä n n e t e c k n a t därav, att den hydroxi-skyddande radikalen är en aroylradikal med upp till 15 kolatomer.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att aroylradikalen är en bensoyl- eller 4-fenylbensoylradikal.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att reduktionen utförs med natriumborhydrid, zinkborhydrid, aluminiumtri-isopropoxid eller di-isobornyloxialuminiumisopropoxid.

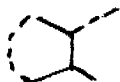
5. Prostanderivat med formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, Y och n har betydelserna som angivits i patentkravet 1.

6. Prostanderivat enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en karboxi-, hydroxi-, metyl-, metoxikarbonyl-, etoxikarbonyl-, butoxikarbonyl-, decyloxikarbonyl-, metoximetyl-, etoximetyl-, butoximetyl- eller decyloximetylradikal, R^2 , R^3 och R^4 är var och en en väteatom eller en metyl-, etyl-, propyl-, butyl- eller pentylradikal,



, X och n har de i patentkravet 1 angivna betydelserna, Y är en metylenoxi-, etylenoxi-, trimetylenoxi-, etylidenoxi-, isopropylidenoxi-, 1-metylpropylidenoxi-, 1-etylpropylidenoxi-, metylen-, etylen-, metyletylen-, trimetylen-, etyliden-, propyliden-, isopropyliden-, 1-metylpropyliden- eller 1-etylpropylidenradikal eller en direkt bindning, och R^5 är en fenyl- eller naftylradikal som är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substiuenten valda bland klor, fluor, brom och jodatomer, metyl-, etyl-, metoxi- eller etoxiradikaler, eller C_{1-5} -kloralkyl- och fluoralkylradikaler, och för sådana föreningar där R^1 är en karboxiradikal, ammonium-, alkylammonium med 1-4 C_{1-5} -alkylradikaler, alkenolammonium med 1-3 2-hydroxietylradikaler, och alkalimetallsalt därav.

7. Prostanderivat enligt patentkravet 5 eller 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en karboxi- eller hydroximetylradikal, eller en C_{2-5} -alkoxikarbonyl- eller alkoximetylradikal, R^2 , R^3 och R^4 är var och en en väteatom eller en metyl- eller etylradikal,



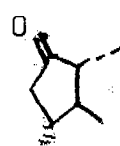
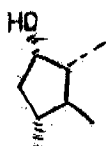
och X har de i patentkravet 1 angivna betydelserna, n är 1

eller 2, Y är en metylenoxi-, isopropylidenoxi-, metyletylenradikal eller en direkt bindning, och R^5 är en fenyl- eller naftylradikal, som är osubstituerad eller substituerad med en eller två substituenten valda bland klor, fluor-, eller jodatomer, eller metyl-, etyl-, metoxi-, etoxi- och trifluormetylradikaler, och för sådana föreningar vari R^1 är en karboxiradikal, ammonium-, trietylammonium-, etanolammonium-, dietanolammonium-, natrium- och kaliumsalt därav.

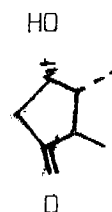
8. Prostanderivat enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en karboxi-, hydroxi-, metyl-, metoxikarbonyl- eller metoximetylradikal, R^2 , R^3 och R^4 är vardera en väteatom eller en metylradikal,



betecknar

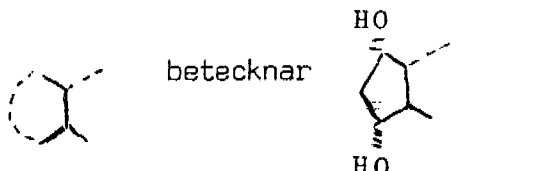


eller



X har den i patentkravet 1 angivna betydelsen, n är 1 eller 2, Y är en metylenoxi-, isopropylidenoxi- eller metyletylenradikal eller en direkt bindning, och R^5 är en fenyl-, klorfenyl- eller trifluometylfenylradikal, och för sådana föreningar vari R^1 är en karboxiradikal, salterna därav såsom definierats i patentkravet 5.

9. Prostanderivat enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en karboxi-, metoxi-, karbonyl-, etoxikarbonyl-, hydroximetyl- eller metoximetylradikal, R^2 , R^3 och R^4 , som kan vara lika eller olika, är var och en en väteatom eller en metylradikal,



X är en trans-vinylradikal, Y är en metylenoxiradikal, n är 1 och R^5 har den i patentkravet 1 angivna betydelsen.

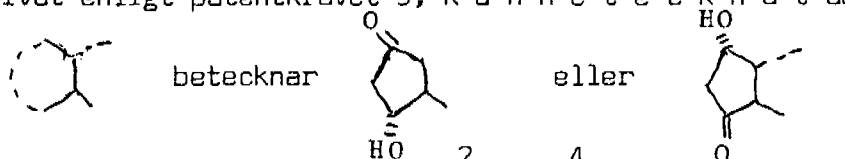
10. Prostanderivat enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^5 är en fenyl-, halogenfenyl- eller halogenalkylfenylradikal.

11. Prostanderivat enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^5 är en fenyl-, klorfenyl- eller trifluometylfenylradikal.

12. Prostanderivat enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^5 är en fenyl-, 3-klorfenyl- eller 4-trifluometylfenylradikal.

13. Prostanderivat enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att det utgörs av metyl-16-(3-klorfenoxi)-9 α ,11 α , 15 -trihydroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis-13-trans-prostadienoat, metyl-16-(3-klorfenoxi)-9 α ,11 α ,15 -trihydroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis-13-trans-prostadienoat, 16-(3-klorfenoxi)-9 α ,11 α ,15-trihydroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis-13-trans-prostadiensyra, metyl-16-(3-klorfenoxi)-9 α ,11 α ,15-trihydroxi-16-metyl-18,19,20-trinor-4-cis-13-trans-prostadienoat, metyl-9,11,15-trihydroxi-15-(4-trifluometylfenyl)-16,17,18,19,20-pentanor-4-cis-13-trans-prostadienoat, 16-bensyl-9 α ,11 α ,15-trihydroxi-18,19,20-trinor-4-cis-13-trans-prostadiensyra, metyl-16-bensyl-9 α ,11 α ,15-trihydroxi-18,19,20-trinor-4-cis-13-trans-prostadienoate eller 16-bensyl-18,19,20-trinor-4-cis-13-trans-prostadien-1,9 α ,11 α ,15-tetraol.

14. Prostanderivat enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att



R^1 är en karboxi- eller metoxikarbonylradikal, R^2 och R^4 är vardera en väteatom, R^3 är en väteatom eller en metylradikal, n är 1, X är en trans-vinylradikal, Y är en metylenoxi- eller isopropylidenoxiradikal, och R^5 har den i patentkravet 1 angivna betydelsen.

15. Prostanderivat enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^5 är en fenyl-, halogenfenyl- eller halogenmalkylfenylradikal.

16. Prostanderivat enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^5 är en fenyl-, klorfenyl- eller trifluormetylfenylradikal.

17. Prostanderivat enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^5 är en fenyl-, 3-klorfenyl- eller 4-trifluormetylfenylradikal.

18. Prostanderivat enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att det utgörs av metyl-16-(3-klorfenoxi)-11 Δ ,15-dihydroxi-15-metyl-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-4-cis-13-trans-prostadienoat, metyl-16-(3-klorfenoxi)-11 Δ ,15-dihydroxi-16-metyl-9-oxo-18,19,20-trinor-4-cis-13-trans-prostadienoat, metyl-16-(3-klorfenoxi)-9 Δ ,15-dihydroxi-15-metyl-11-oxo-17,18,19,20-tetranor-4-cis-13-trans-prostadienoat eller metyl-16-(3-klorfenoxi)-9 Δ ,15-dihydroxi-16-metyl-11-oxo-18,19,20-trinor-4-cis-13-trans-prostadienoat.

19. Prostanderivat enligt något av patentkraven 15-18, k ä n n e t e c k n a t därav, att set är i racemisk form.

20. Prostanderivat enligt något av patentkraven 5-18, k ä n n e t e c k n a t därav, att det är i en optiskt aktiv form, som visar de konstaterade nyttiga egenskaperna såsom här tidigare beskrivits.

21. Farmaceutisk eller veterinär komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar ett prostanderivat enligt patentkravet 5 tillsammans med en farmaceutiskt godtagabar bärare eller dito utspädningsmedel.

22. Komposition enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i form av en tablett, kapsel, aerosol, lösning lämplig för sprayinhalering, steril injicerbar vatten- eller oljelösning eller -suspension, ett suppositorium eller ett pessar.

23. Komposition enligt patentkravet 22, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i form av en väsentligen steril vattenlösning innehållande från 25 till 150 $\mu\text{g/ml}$ av ett prostanderivat enligt patentkravet 5.

24. Prostanderivat enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att det väsentligen är såsom här tidigare beskrivits i exempel 1.

25. Prostanderivat enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att det väsentligen är såsom här beskrivits i något av exemplen 1-4.

26. Farmaceutisk eller veterinär komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den väsentligen är såsom här tidigare beskrivits i exempel 15 eller 16.