

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752196 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752196

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.07.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **31.07.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.02.1976**

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

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

05.08.1974 GB 7434334

(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)

2 •Mallion, Keith Blakeney, 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

Prostaniinihappojohdannaisia

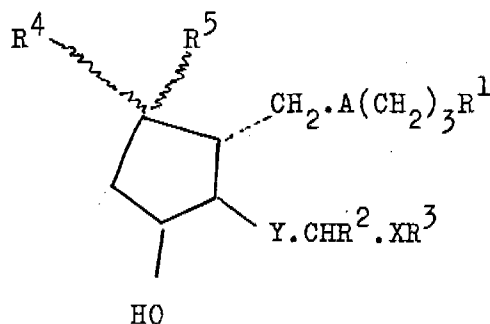
Prostaninsyraderivat

Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House, Millbank,
Lontoo, S.W.1., Englanti

Prostaniinihappojohdannaisia - Prostaninsyraderivat

Tämä keksintö kohdistuu uusiin prostaniinihappojohdannaisiin ja erikoisesti uusiin 11-epi-prostaniinihappojohdannaisiin, jotka omaavat luteolyyttisen vaikutuksen. Uudet yhdisteet ovat tämän vuoksi edullisia käytettäessä hedelmöitymistä ehkäisevinä aineina tai eläinten kiima-ajan säätelyyn. Yhdisteitä voidaan käyttää myös synnytyspolttojen edistämiseen tai hypotensiiveinä, bronkospasman helpottamiseen tai inhibiittoreina vatsahappojen erityksessä tai verihiutaleiden kasaantumisessa.

Keksinnön mukaan saadaan kaavan



I

mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen, jolloin R^1 on karboksi- tai

hydroksimetyyyliradikaali tai alkoksikarbonyyli- tai alkoksimetyyyliradikaali sisältäen hiiliatomeja aina 11 asti, R^2 on 1-4 hiiliatomia sisältävä hydroksiradikaali tai alkoksiradikaali, A on etyleeni- tai vinyleeniradikaali, Y on etyleeni- tai trans-vinyleeniradikaali, X on suora sidos, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkylideenioksiradikaali, jolloin alkylideeni on sitoutunut ryhmään $-CHR^2-$ ja happi on sitoutunut ryhmään R^3 tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniradikaali ja R^3 on fenyyli- tai naftyyyliradikaali, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla valittuna ryhmästä, johon kuuluvat halogeeniatomit, nitro-, hydroksi-, fenyyli- tai trifluorimetyyyliradikaalit, alkyyli-, alkenyyli- tai alkoksiradikaalit, joista jokainen sisältää 1-5 hiiliatomia tai dialkyyliaminoradikaalit, jolloin jokainen alkyyli sisältää 1-3 hiiliatomia, R^4 on hydroksiradikaali ja R^5 vetyatomia tai R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä okso-radikaalin ja niissä tapauksissa, jolloin yhdisteissä R^1 on karboksiradikaali, niiden farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävät suolat.

Sopivia esimerkkejä ryhmästä R^1 , kun se on alkoksikarbonyyliradikaali, ovat metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, heksyylioksikarbonyyli- tai desyylioksikarbonyyliradikaali, erikoisesti aina 6 hiiliatomiin asti sisältävät alkoksikarbonyyliradikaalit ja sopivia esimerkkejä ryhmästä R^1 , kun se on alkoksimetyyyliradikaali ovat metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, heksyylioksimetyyli- tai desyylioksimetyyliradikaalit.

Sopivia esimerkkejä ryhmästä R^2 , kun se on alkoksiradikaali ovat esimerkiksi metoksi-, etoksi-, propoksi- tai butoksiradikaalit.

Sopivia esimerkkejä ryhmästä X, kun se on alkylideenioksiradikaali, ovat metyleenioksi-, etylideenioksi- $(-CH(CH_3).O-)$, isopropylideenioksi- $(-C(CH_3)_2.O-)$, 1-metyylipropylideenioksi- $(-C(CH_3)(C_2H_5).O-)$ tai 1-etyylipropylideenioksiradikaali $(-C(C_2H_5)_2.O-)$ ja sopivia esimerkkejä ryhmästä X, kun se on alkyleeniradikaali, ovat metyleeni-, etylideeni-, isopropylideeni-, propylideeni-, 1-metyylipropylideeni-, 1-etyylipropylideeni, etyleeni-, 1-metyylietylideeni-, 1,1-dimetyylietylideeni-, 2-metyylietyleeni- tai trimetyleeniradikaalit.

Sopivia esimerkkejä halogeenisubstituenteista ryhmässä R^3 ovat kloori-, bromi- tai fluoriatomi ja sopivia esimerkkejä alkyyli-, alkenyyli- tai alkoksisubstituenteista ryhmässä R^3 ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, allyyli-, metoksi-, etoksi- tai propoksiradikaalit. Sopiva esimerkki dialkyyliaminotähtäistä ryhmässä R^3 on dimetyyliaminoradikaali.

Sopiva farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävä suola on esimerkiksi ammonium-, 1-4 alkyylisubstituenttia, joista jokaisessa on

1-6 hiiliatomia, sisältävä alkyyliammonium-, 1-3 2-hydroksietyyliradikaalia sisältävä alkanoliammonium- tai alkaalimetallisuolo, esimerkiksi trietyyliammonium-, etanoliammonium-, dietanoliammonium-, natrium- tai kaliumsuola.

Voidaan havaita, että kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät viisi epäsymmetristä hiiliatomia, nimittäin hiiliatomit 8, 9, 11, 12 ja 15, joista ensimmäisten neljän suhteellinen rakenne on kiinteä siten, että on selvää, että yhdisteet voivat esiintyä vähintään kahdessa optisesti aktiivisessa muodossa. On ymmärrettävä, että tässä esitteessä esitetty rasemaattien (jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä ja sen peilikuvaa) käyttökelpoiset ominaisuudet voivat esiintyä eri laajuudessa optisissa isomeereissä ja että tämä keksintö kohdistuu raseemiseen muotoon ja jokaiseen optisesti aktiiviseen muotoon, joka omaa samat käyttökelpoiset ominaisuudet, jolloin yleisestään tietoudesta riippuu kuinka optisesti aktiiviset muodot saadaan ja kuinka niiden vastaavat biologiset ominaisuudet määrätään. On myös ymmärrettävä, että keksintö kohdistuu molempiin C-15 epimeereihin, so. epimeereihin -CHR²- hiili-atomeissa alemmassa sivuketjussa.

Suosittelava ryhmä keksinnön mukaisia prostaani johdannaissia käsittää ne yhdisteet, joissa R^1 on karboksi-, hydroksimetyyli-, metoksikarbonyyli- tai etoksikarbonyyliradikaali, R^2 on hydroksiradikaali, A on cis-vinyleeni-radikaali, Y on trans-vinyleeniradikaali, X on suora sidos tai metyleeniksi-radikaali, jolloin metyleeni on sitoutunut ryhmään $-CHR^2-$ ja happi on sitoutunut ryhmään R^3 ja R^3 on kloorifenyyli- tai trifluorimetyylifenyyyliradikaali.

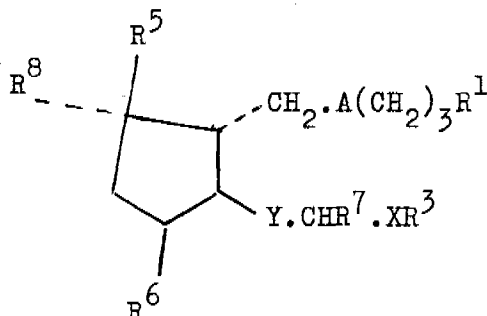
Suosittelava esimerkki ryhmälle R^3 , kun X on metyleenioksidiradikaali, on 3-kloorifenyyli- tai 3-trifluorimetyyli- fenyyli- radikaali ja suositeltava esimerkki ryhmälle R^3 , kun X on suora sidos on 4-trifluorimetyyli- radikaali.

Erikoisia keksinnön mukaisia 11-epi-prostaniinihappojohdannaisia ovat 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostanieenihappo, 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostanieenihappo, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-transprostadienoaatti, 16-(3-kloorifenoksi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-transprostadieeni-1,9 α ,11 β ,15 α -tetraoli, 16-(3-kloorifenoksi)-11 β ,15-dihydroksi-9-okso-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieenihappo ja 9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanon-5-cis,13-trans-prostadienihappo.

Keksinnön mukaisia 11-epi-prostaniinihappojohdannaisia voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien avulla, joita käytetään kemiallisesti analogisia yhdisteitä valmistettaessa. Täten keksinnön seuraavan kohteen mukaan saadaan menetelmä keksinnön mukaisen 11-epi-prostanoinihappojohdan-

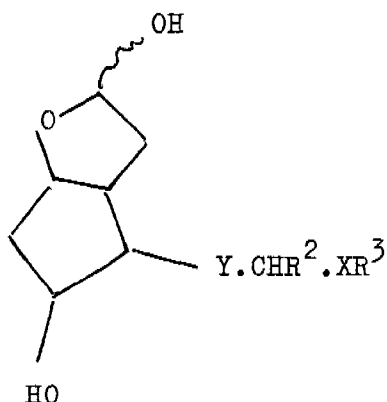
naisen valmistamiseksi, mikä menetelmä käsittää:

a) yhdisteitä varten, jolloin R^1 on karboksiradikaali ja X ei ole suora sidos kaavan



mukaisen yhdisteen hydrolyysin, jolloin R^1 , R^3 , A ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, R^6 on tetrahydropyraani-2-yylioksi- tai C_{4-10} -alkoksi-dialkyyli-metoksiradikaali, esimerkiksi l-metoksi-l-metyylietoksiradikaali, R^7 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksiradikaali tai tetrahydropyraani-2-yylioksi- tai C_{4-10} -alkoksidualkyylietoksiradikaali ja R^8 on sama kuin R^4 edellä tai on se tetrahydropyraani-2-yylioksiradikaali; tai R^6 on hydroksiradikaali tai aina 15 hiiliatomia sisältävä aroyylioksiradikaali ja R^7 on hydroksiradikaali ja R^8 on aina 15 hiiliatomia sisältävä aroyylioksiradikaali, jonka jälkeen haluttaessa suola, siten saatu tuote reagoitetaan emäksen kanssa; tai

b) niitä yhdisteitä varten, joissa R^1 on karboksiradikaali, A on viinyleeniradikaali ja X on suora sidos, reagoitetaan kaavan



mukainen laktoli, jolloin R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, (4-karboksibutyryli)trifenyylifosfoniumsuolan, esimerkiksi bromidin, kanssa voimakkaan hapon läsnäollessa, jonka jälkeen haluttaessa suola, siten saatu tuote reagoitetaan emäksen kanssa; tai

c) niitä yhdisteitä varten, joissa R^1 on alkoksikarbonyyliradikaali, reagoitetaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on karboksiradi-

kaali, 1-10 hiiliatomia sisältävän diatsoalkaanin kanssa tai sen suola esimerkiksi hopea- tai natriumsuola, alkyylihalidin, esimerkiksi alkyylijodidin kanssa; tai

d) niitä yhdisteitä varten, joissa R^1 on hydroksimetyyliradikaali, pelkistetään vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on alkoksikarbo-nyyliradikaali, esimerkiksi kompleksisen metallihydridin kuten litiumalumiinihydridin kanssa; tai

e) niitä yhdisteitä varten, joissa R^2 on alkoksiradikaali, reagoitetaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksiradikaali, 2-4 hiiliatomia sisältävän alkyylihalidin, esimerkiksi alkyylijodidin kanssa voimakkaan emäksen, esimerkiksi natriumhydridin kanssa; tai

f) niitä yhdisteitä varten, joissa A on trans-vinyleeniradikaali, erotetaan aineosiinsa seos, joka sisältää yhdistettä, jossa A on trans-vinyleeniradikaali ja vastaavaa yhdistettä, jossa A on cis-vinyleeniradikaali.

Menetelmän (a) mukainen hydrolyysi voidaan suorittaa hapolla, esimerkiksi vesipitoisella etikkahapolla tai sulfonihapolla, esimerkiksi tolueeni-p-sulfonihapolla C_{1-4} -alkanolissa, kun R^6 tai R^7 on tetrahydropyranyylioksidiradikaali tai puskuroidulla sitruunahapolla (pH esim. 3), kun R^6 tai R^7 on alkoksidialkyylimetoksidiradikaali tai voidaan se suorittaa emäksen kanssa, esimerkiksi alkaalimetallikarbonaatin, kuten kaliumkarbonaatin kanssa, kun R^6 tai R^7 on aroyylioksidiradikaali ja voidaan se suorittaa huoneenlämpötilassa tai kohotetussa lämpötilassa $60^\circ C$:een asti.

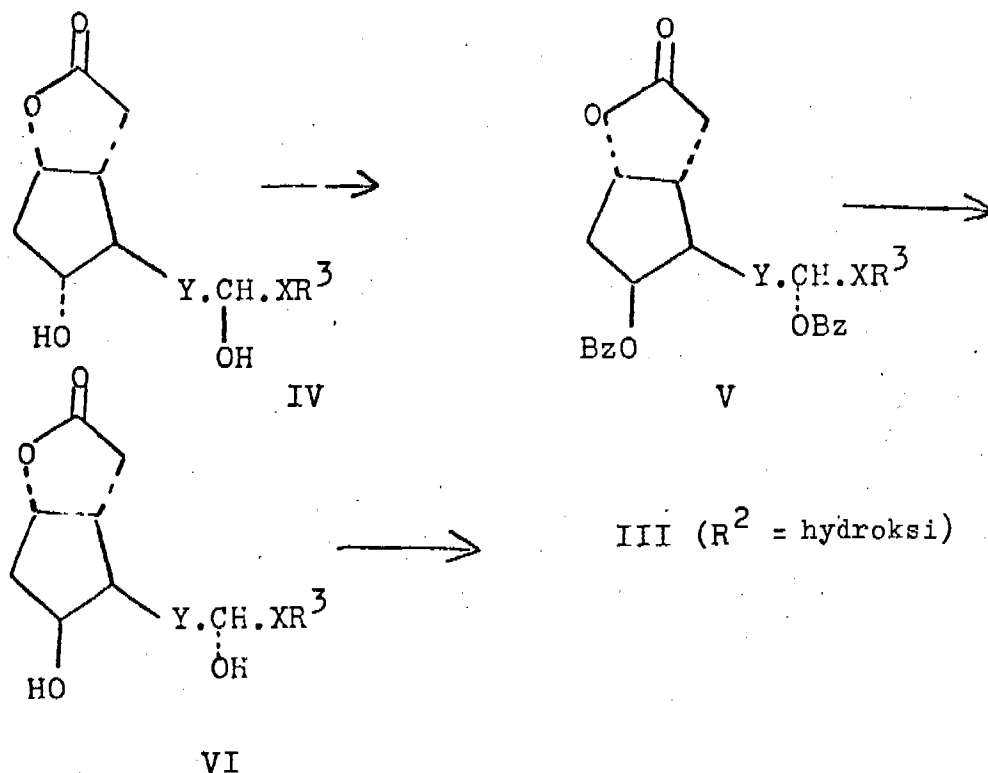
Menetelmässä (b), kun käytetty voimakas emäs on natriumemäs, esimerkiksi metaanisulfinyyylimetyylinatrium dimetyylisulfoksidissa tai kalium-t-butoksidi, saatu tuote on pääasiassa täydellisesti sellainen, jossa A on trans-vinyleeni, kun taas käytettäessä n-butyylilitiumia sulfonaalissa voimakkaana emäksenä saatu tuote muodostaa seoksen, joka sisältää yhdistettä, jossa A on transvinyleeni ja yhdistettä, jossa A on cis-vinyleeni, mikä seos voidaan hajottaa komponentteihinsa edellä esitellyn menetelmän (f) avulla.

Prosessissa (f) sopiva menetelmä 5-trans-yhdisteen erottamiseksi seoksesta, joka sisältää 5-trans- ja 5-cis-yhdisteitä, on kromatografian avulla esimerkiksi hopeanitraatilla imeytetyllä piigeeilillä, mutta muitakin tavanomaisia menettelyjä cis-trans-seosten erottamiseksi voidaan käyttää, esimerkiksi fraktioivaa kiteytystä.

Lähtöaineena kaavaa III varten keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettynä, kun R^2 on hydroksiradikaali, käytetään edullisesti tuotetta, jota saadaan reagoittamalla laktonia IV atsodikarboksylaattisesterin kanssa trifenyylifosfiinin ja bentsoehapon läsnäollessa dibentsoaatin V saamiseksi,

joka hydrolysoidaan dioliksi VI. Laktonin pelkistäminen di-isobutyrylialumiinihydridin kanssa antaa vaaditun lähtöaineen III, ($R^2 = \text{hydroksi}$).

Useat vaadituista kaavan IV mukaisista laktoneista ovat tunnettuja yhdisteitä ja eräitä muita, jotka ovat uusia, voidaan valmistaa menetelmien avulla, jotka ovat täysin analogisia menetelmien kanssa, joita käytetään valmistettaessa kaavan IV mukaisia tunnettuja laktoneja.



Kaavan III mukaista lähtöainetta, kun R^2 on alkoksiradikaali, voidaan saada reagoittamalla vastaavaa yhdistettä VI, jossa R^2 on hydroksiradikaali, alkyylihalidin, esimerkiksi alkyylibromidin tai -jodidin kanssa voimakkaan hapon yhden ekvivalentin läsnäollessa, esimerkiksi natriumhydridin läsnäollessa, jonka jälkeen siten saatu tuote pelkistetään di-isobutyrylialumiinihydridin avulla, kuten edellä on esitetty, halutun lähtöaineen III ($R^2 = \text{alkoksi}$) saamiseksi.

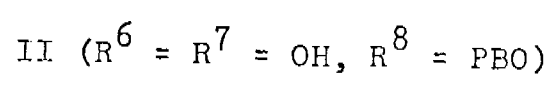
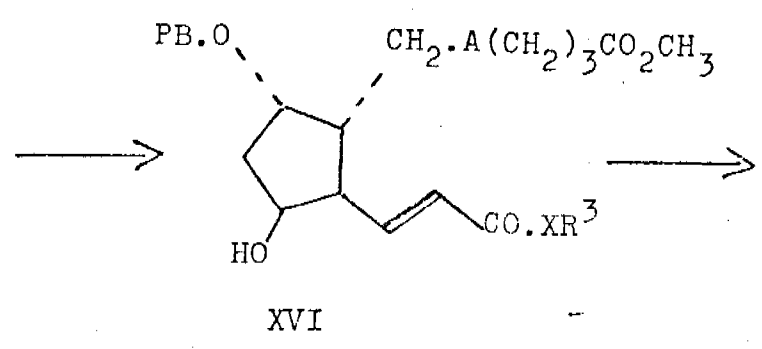
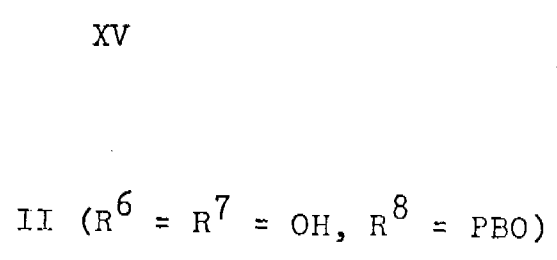
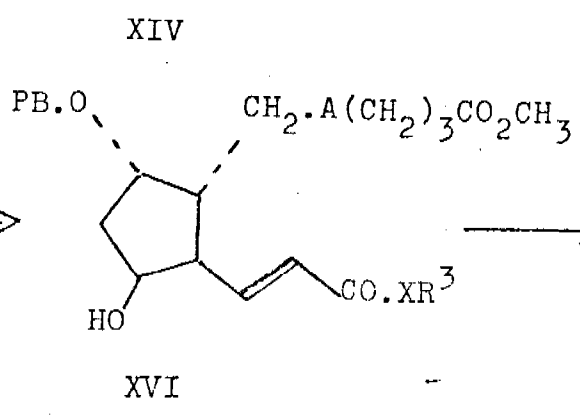
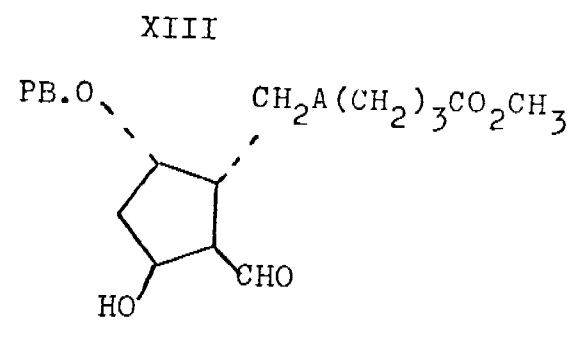
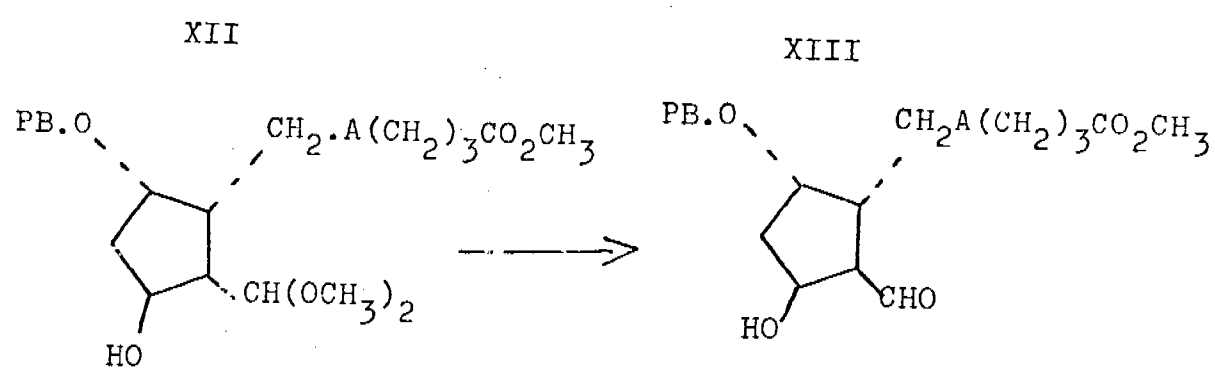
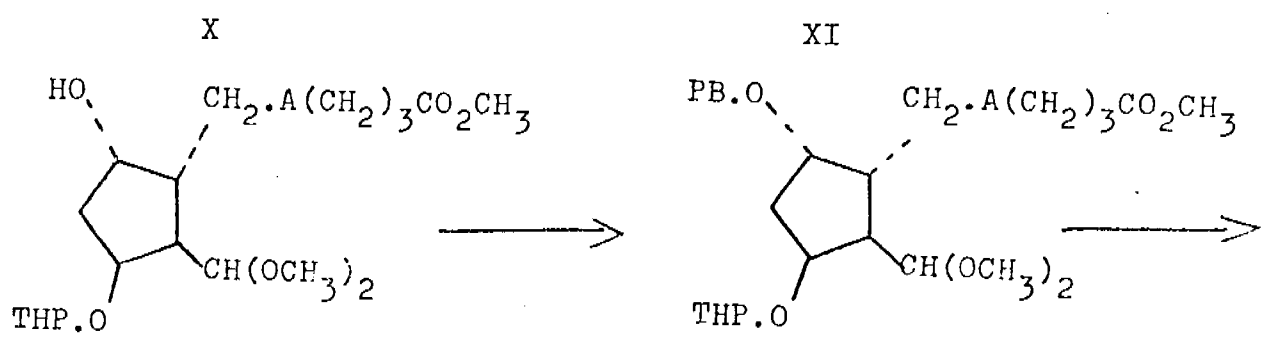
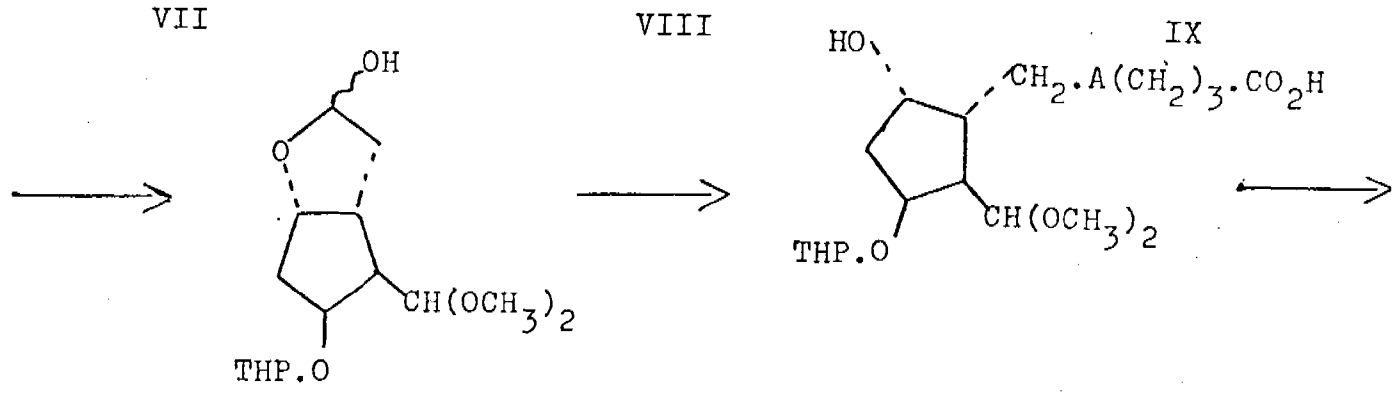
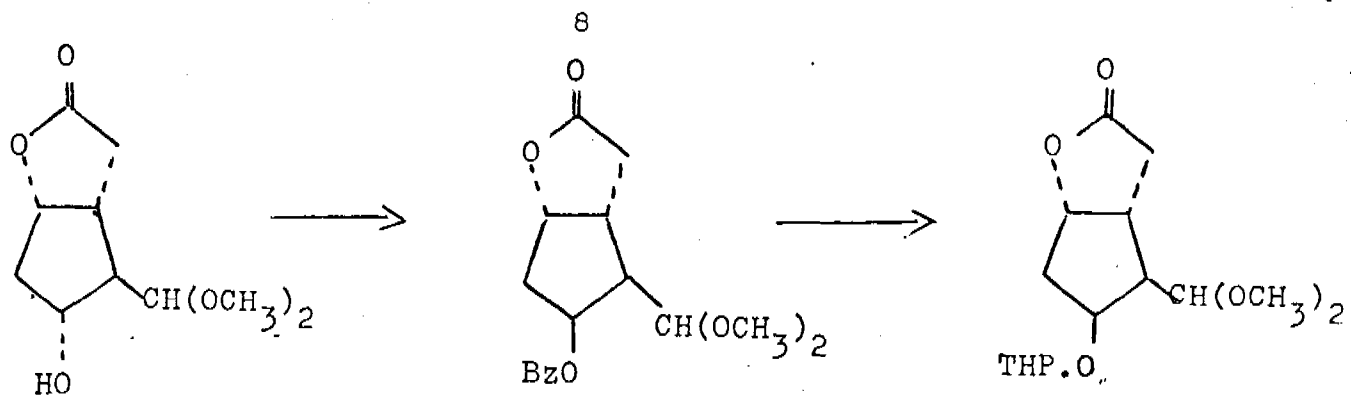
Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettyä, kaavan II mukaista lähtöainetta, jossa A on vinyleeniradikaali, R^6 ja R^7 ovat kumpikin tetrahydropyraani-2-yylioksiradikaaleja, R^8 on hydroksiradikaali, voidaan saada reagoittamalla vastaavaa yhdistettä VI dihydropyraanin kanssa, jolloin saadaan bis-(tetrahydropyraani-2-yylietteriä), joka pelkistetään di-isobutyrylialu-

miinihydridin avulla, kuten edellä on esitetty yhdisteelle VI ja muodostunut laktoli reagoitetaan (4-karboksibutyyli)-trifenyylifosfoniumsuolan kanssa, kuten edellä on esitetty laktolille III, jolloin saadaan lähtöainetta II, jossa A on cis-vinyleeni, jos metaanisulfinyyylimetyylinatriumia tai kalium-t-butoksidia käytetään vahvana emäksenä tai kaavan II mukaisten yhdisteiden seosta, jolloin A on trans-vinyleeni ja cis-vinyleeni, jos n-butyylilitiumia sulfolaanissa käytetään voimakkaana emäksenä, josta seoksesta lähtöaine II, jossa A on trans-vinyleeni, voidaan saada kromatografian avulla piigeeilillä impregnoituna hopeanitraatilla.

Vastaavaa kaavan II mukaista lähtöainetta, jossa R^6 ja R^7 ovat molemmat alkoksidi-alkyyli-alkyylimetoksiradikaaleja, voidaan valmistaa samalla tavalla käyttäen alkoksialkaania, esimerkiksi 2-metoksipropeenin, dihydropyranin asemasta.

Kaavan II mukaista lähtöainetta, jossa R^6 ja R^7 ovat molemmat tetrahydropyraani-2-yylioksiradikaaleja ja R^5 ja R^8 muodostavat yhdessä oksoradikaalin, voidaan saada hapettamalla vastaavaa yhdistettä II, jossa R^8 on hydroksiradikaali, esimerkiksi Jones'in reagenssin avulla.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä, käytettyä kaavan II mukaista lähtöainetta, jolloin Y on trans-vinyleeniradikaali, R^8 on aroylioksiradikaali ja R^6 sekä R^7 ovat kumpikin hydroksiradikaaleja, voidaan saada käsittelemällä tunnettua laktonia, 4 β -dimetoksimetyyli-2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-5 α -hydroksi-2-oksosyklopenteno[b]furaania (VII) atsodikarboksyyliesterillä trifenyylifosfiinin ja bentsoehapon läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan VII (VIII) C-5-epimeerin bentsoaattia, joka hydrolysoidaan ja suojataan sitten tetrahydropyranyylieetterinä (IX). Laktoni pelkistetään di-isobutyylialumiinihydridin avulla laktoliksi X ja laktoli reagoitetaan kaavan $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{COOH}\cdot\text{Br}^-$ mukaisen fosfoniumsuolan kanssa voimakkaan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan syklopentanolijohdannainen XI, jossa A on cis-vinyleeni, jos metaanisulfinyyylimetyylinatriumia tai kalium-t-butoksidia käytetään voimakkaana emäksenä tai kaavan XI mukaisten syklopentanolijohdannaisten seosta, jolloin A on cis-vinyleeni ja trans-vinyleeni, jos n-butyylilitiumia sulfolaanissa käytetään voimakkaana emäksenä, josta seoksesta syklopentanolijohdannainen XI, jolloin A trans-vinyleeniradikaali voidaan erottaa kromatografian avulla piigeeilillä impregnoituna hopeanitraatilla.

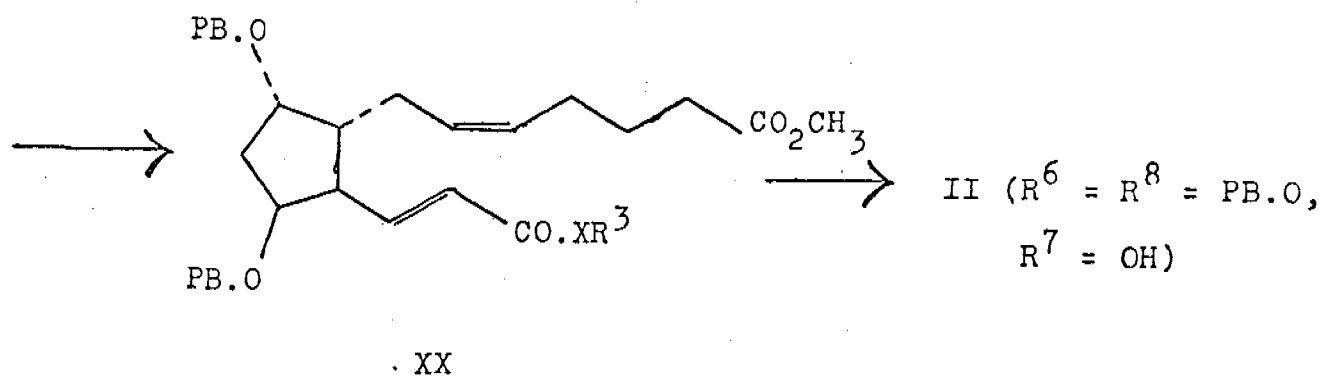
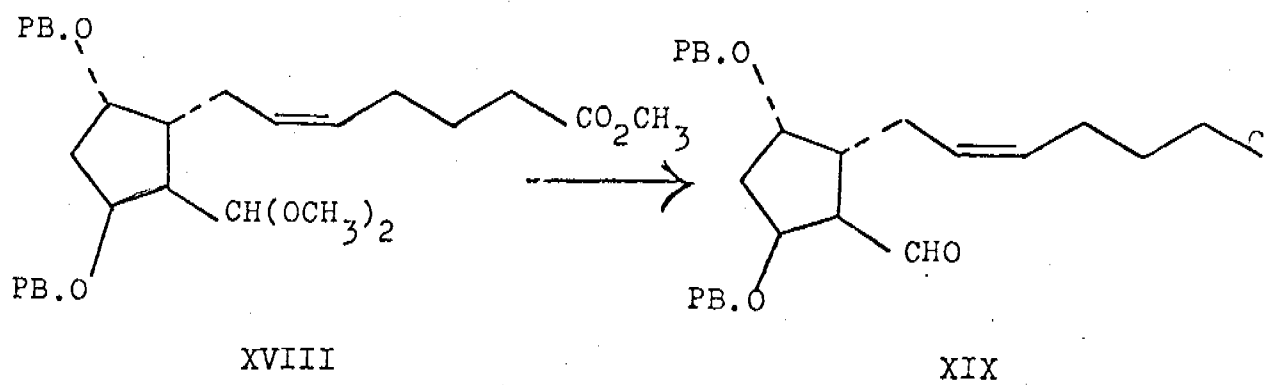
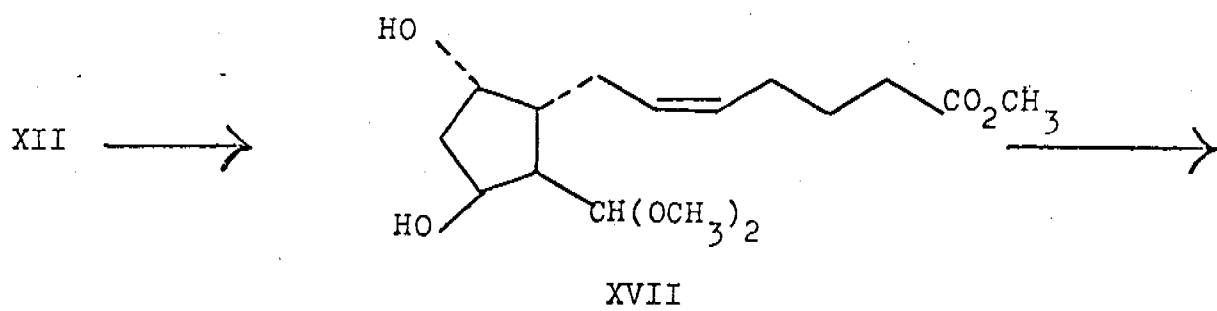


Vaihtoehtoisesti seosta voidaan käsitellä yhdessä tai useammassa synteesivaiheessa ja vastaava trans-välituote voidaan eristää jostakin sopivasta peräkkäisestä vaiheesta. Syklopentanoli-johdannainen XI muutetaan reagoittamalla diatsometaanin kanssa metyyliesteriksi XII. Metyyliesteri XII reagoitetaan aroiinihaposta johdetun asyloivan aineen, esimerkiksi 4-fenyylibentsoaattikloridin kanssa kaavan XIII mukaisen 4-fenyylibentsoaattiesterin saamiseksi, joka hydrolysoidaan selektiivisesti kahdessa vaiheessa, ensin tetrahydropyranyyli-suojaryhmän (XIV) poistamiseksi ja sitten hydrolysoidaan asetaaliksi aldehydin (XV) saamiseksi. Aldehydiä XV käsitellään fosfonaatilla $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PO}.\text{CH}_2\text{CO}.\text{XR}^3$ tai fosforaanilla $\text{Ph}_3\text{P}:\text{CH}.\text{CO}.\text{XR}^3$ voimakkaan emäksen läsnäollessa enonin XVI saamiseksi, jonka pelkistys alumiinitriisopropoksilla tai di-isobornyylioksisialumiini-isopropoksilla antaa halutun lähtöaineen II, jossa A on vinyleeniradikaali, Y on trans-vinyleeni, $\text{R}^6 = \text{R}^7 = \text{hydroksi}$ ja $\text{R}^8 = \text{aroyylioksi}$.

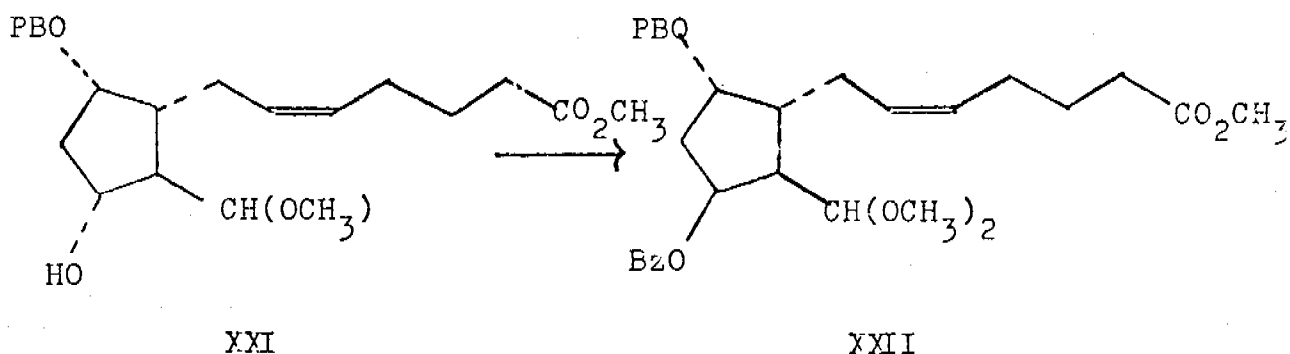
Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettyä lähtöainetta kaavan II mukaan, jossa A on vinyleeniradikaali, Y on trans-vinyleeniradikaali, R^6 ja R^8 ovat molemmat aroyylioksisiradikaaleja ja R^7 on hydroksiradikaali, voidaan saada metyyliesteristä XII tetrahydropyranyyliradikaalin selektiivisen hydrolyysin avulla, esimerkiksi tolueeni-p-sulfonihapon avulla tetrahydrofuraanissa, dioliksi XVII, joka reagoitetaan aroiinihaposta johdetun asyloivan aineen, esimerkiksi 4-fenyylibensoylylikloridin kanssa bis-(fenyylibentsoaattiesterin) XVIII saamiseksi, joka hydrolysoidaan selektiivisesti laimealla hapon vesiliuoksella vastaavaksi aldehydiksi XIX. Aldehydi XIX reagoitetaan fosfonaatin tai fosforaatin kanssa, kuten edellä on esitetty, enoniksi XX, joka pelkistetään, kuten edellä on esitetty, vastaaviksi enoneiksi XVI, halutuksi lähtöaineeksi II ($\text{R}^6 = \text{R}^8 = \text{aroyylioksi}$, $\text{R}^7 = \text{hydroksi}$).

Kaavan II mukaista lähtöainetta, jolloin Y on etyleeniradikaali ja joko R^6 että R^7 ovat molemmat hydroksyyliiradikaaleja ja R^8 on aroyylioksisiradikaali tai R^7 on hydroksiradikaali ja R^6 ja R^8 ovat molemmat aroyylioksisiradikaaleja, voidaan saada pelkistämällä vastaavasti enoni XVI tai enoni XX esimerkiksi natriumborohydridin avulla 13,14-trans- ja 13,14-dihydroenolien seoksen saamiseksi, josta 13,14-dihydroenoli (II, Y = etyleeni) voidaan eristää tavanomaisen menettelyn avulla.

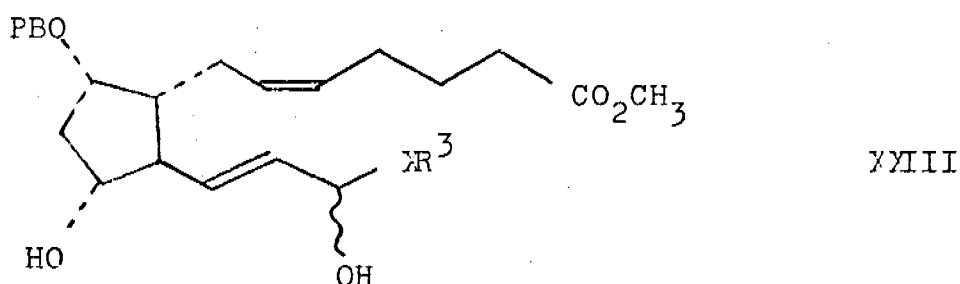
Kaavan II mukaista lähtöainetta, jossa A on etyleeniradikaali, voidaan saada hydrogenoimalla vastaavaa lähtöainetta II, jossa A on cis-vinyleeniradikaali tai hydrogenoimalla kaavan XIV tai XVIII mukaista välituotetta ja käyttämällä hydrogenoitua välituotetta yhdisteiden XIV tai XVIII asemasta edellä esitetyn synteesin seuraavissa vaiheissa.



Vaihtoehtoisessa synteesissä edelläesitettyssä menetelmässä käytettyä välituotetta XIV voidaan saada käsittelemällä tunnettua yhdistettä XXI atso-dikarboksylaattiesterillä, kuten edellä on esitetty, di-esterin XXII saami-seksi, joka muutetaan yhdisteiden XV ja XVI kanssa analogisten välituot-teiden kautta halutuksi lähtöaineeksi II (R^6 = bentsoyylioksi, R^7 = hydroksi, R^8 = 4-fenyylibentsoyylioksi).



Toisessa vaihtoehtoisessa synteesissä kaavan II (R^6 = bentsoyylioksi, R^7 = hydroksi, R^8 = 4-fenyylibentsoyylioksi) mukaista lähtöainetta voidaan saada käsittelemällä kaavan:

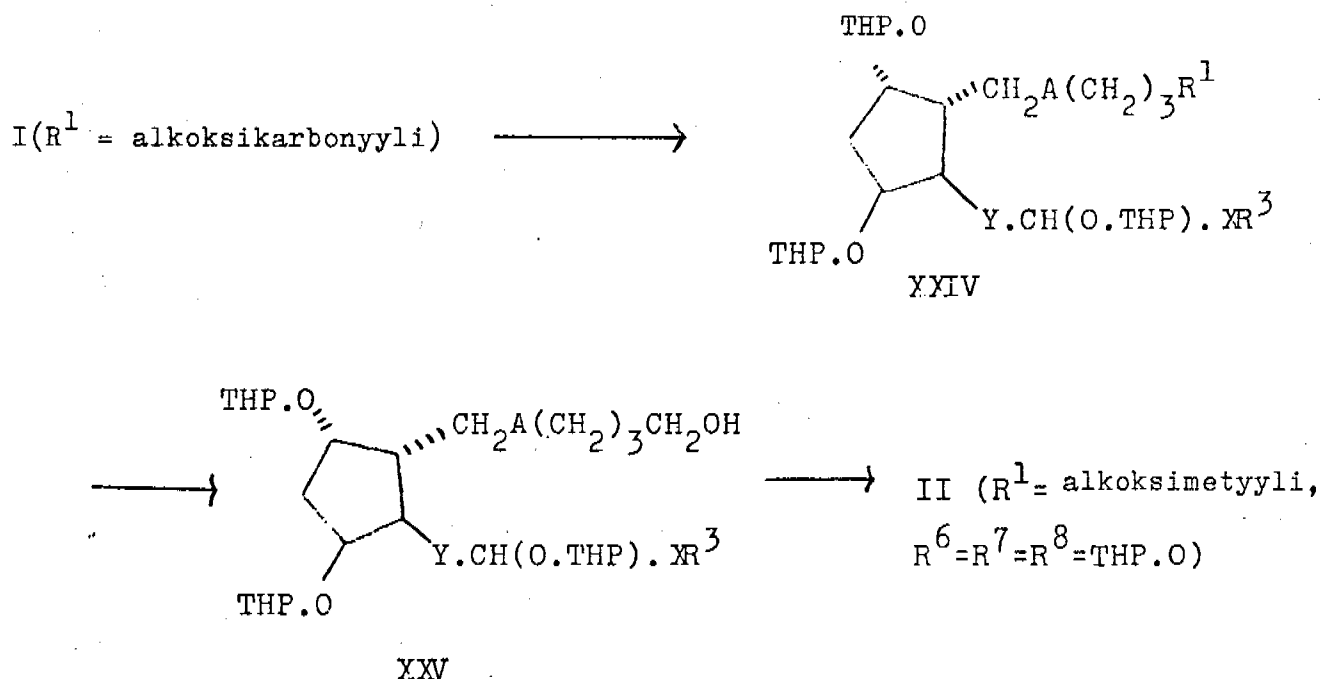


mukaista yhdistettä atso-dikarboksylaattiesterillä, kuten edellä on esitetty, kaavan II (R^6 = bentsoyylioksi, R^7 = hydroksi, R^8 = 4-fenyylibentsoyylioksi) mukaisen lähtöaineen saamiseksi.

Kaavan XXIII mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja määrättyistä ryhmistä $-XR^3$, esimerkiksi $-XR^3$ on 3-kloorifenoksi ja vastaavia yhdisteitä muille $-XR^3$ -ryhmille voidaan valmistaa täysin analogisella tavalla.

Kaavan II mukaisia lähtöaineita, jolloin R^1 on karboksi- tai hydroksimetyyyliradikaali voidaan saada vastaavasta yhdisteestä, jossa R^1 on alkoksikarbonyyliradikaali, vastaavasti saippuomalla tai pelkistämällä kompleksisella metallihydridillä, esimerkiksi litiumalumiinihydridillä.

Kaavan II mukaisia lähtöaineita, jolloin R^1 on alkoksikarbonyyliradikaali, voidaan saada keksinnön kaavan I mukaisesta 11-epi-prostaniinihappojohdannaisesta, jolloin R^1 on alkoksikarbonyyliradikaali, reagoittamalla 2,3-dihydropyraanin kanssa tris(tetrahydropyranylieetterin) XXIV saamiseksi, joka pelkistetään litiumalumiinihydridin avulla hydroksimetyyliyhdisteeksi XXV, joka vuorostaan alkyloidaan lähtöaineen II (R^1 = alkoksimetyyli, $R^6 = R^7 = R^8$ = tetrahydropyraani-2-yylioksi) saamiseksi.



THP = tetrahydropyran-2-yyli

Kuten edellä on mainittu, keksinnön mukaiset yhdisteet omaavat luteolyttisiä ominaisuuksia. Esimerkiksi 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieenihappo on noin 500 kertaa aktiivisempi kuin luonnon prostaglandiini F₂ α luteolyttisessä kokeessa hamsterilla (oraalinen annostus), mutta omaa vain kahdestoista osan luonnon yhdisteen sileää lihasta stimuloivasta vaikutuksesta. Keksinön mukaiset yhdisteet ovat siten selektiivisempiä luteolyttisen vaikutuksen suhteen kuin luonnon yhdiste. Mitään merkkiä myrkyllisyydestä pienille eläimille ole havaittu tutkituissa luteolyttisesti vaikuttavissa annostuksissa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat siten käyttökelpoisia esimerkiksi synnytyspolttojen aloittamiseen ja tähän tarkoitukseen niitä käytetään samalla tavalla, kuin tunnetusti luonnossa esiintyviä prostaglandiineja E₁ ja E₂, so. annostelemalla steriiliä, pääasiallisesti vesiliuosta, joka sisältää 0,01-10 μ g/ml, edullisesti 0,01-1 μ g/ml aktiivista yhdistettä suonensisäisesti, ekstraovulaarisesti tai intra-amnioottisesti, kunnes synnytyspoltot alkavat. Tätä varten voidaan keksinnön mukaisia yhdisteitä käyttää myös yhdessä tai rinnan kohtua stimuloivan aineen, esimerkiksi oksitosiinin kanssa samalla tavalla, kuin on tunnettua käyttää prostaglandiinia F₂ α yhdistettynä tai rinnan oksitosiinin kanssa synnytyspolttojen aloittamiseksi.

Jos keksinnön mukaista yhdistettä käytetään kiima-ajan säätöön eläimillä, voidaan sitä käyttää yhdistelmänä tai rinnan gonadotropiinin, esimerkiksi PMSG:n (Pregnant Mare Serum Gonadotrophin) tai HCG:n (Human Chorionic Gonadotrophin) kanssa seuraavan jakson alkamisen nopeuttamiseksi.

Täten keksinnön seuraavan kohteen mukaan saadaan farmaseuttinen tai eläinkääkinnällinen valmiste, joka sisältää keksinnön mukaista 11-epi-prosta-niinihappojohdannaisista yhdessä farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

Koostumukset voivat olla oraaliseen annostukseen sopivassa muodossa, esimerkiksi tabletteina tai kapseleina, inhalointivalmisteina, esimerkiksi aerosolina tai ruiskuttamiseen sopivana liuoksena, parenteraaliseen annostukseen sopivassa muodossa, esimerkiksi steriileinä injektoitavina vesita öljyliuoksina tai suspensioina tai suppositoreina, jotka soveltuvat anaaliseen tai vaginaaliseen käyttöön.

Keksinnön mukaisia koostumuksia voidaan valmistaa tavanomaisten meneteltyjen avulla ja voivat ne sisältää tavanomaisia lisäaineita.

Keksintöä esitellään, mutta ei rajoiteta seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Liuosta, joka sisälsi 16-(3-kloorifenoksi)-9 α -hydroksi-11 β ,15 α -bis-

(tetrahydropyraani-2-yylioksi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienihappoa (108 mg) 2-millilitrassa etikkahapon ja veden seosta suhteessa 2:1, sekoitettiin 50°C:ssa 4 tuntia. Liuottimet haihdutettiin pois, jäännös liuotettiin laimennettuun natriumbikarbonaatin vesiliuokseen (2 ml), liuosta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 2 ml) ja uutokset hävitettiin. Vesiliuos tehtiin happameksi pH-arvoon 3-4 2N oksaalihapon vesiliuoksella ja hapotettua liuosta uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 5 ml). Etyyliasetaattiuutokset pestiin kyllästetyn suolaliuoksen ja veden seoksella suhteessa 1:1 ja kuivatettiin sitten. Etyyliasetaatin haihduttamisen jälkeen jäännös muodostui 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienihaposta. Ohutkerroskromatografia piigeeleilyillä, jota myy Merck, Darmstadt, käyttäen 3 prosenttista etikkahapon seosta etyyliasetaatissa kehäteenä antoi puhtaan yhdisteen, $R_F = 0,2$. Nmr-spektri deuterioidussa asetonissa osoitti seuraavat luonteenomaiset nauhat (δ -arvot):

6,9-7,2 leveä multipletti, 4 aromaattista protonia,

5,2-6,1 leveitä multiplettejä, 4 olefiinista ja 4 vaihdettavaa protonia

3,95-4,5 leveitä multiplettejä, 5H, $>CH.O$ -protoneja.

Tetra(trimetyylisilyyli)johdannaisen massaspektri oli $(M-CH_3)^+ = 697,2990$, (laskettu kaavalle $C_{34}H_{61}ClO_6Si_4 = 697,3001$).

Lähtöaineena käytettyä bis(tetrahydropyranyylieetteriä) saatiin seuraavasti:

Liuokseen, joka sisälsi 4 β -[4-(3-kloorifenoksi)-3 β -hydroksibut-1-trans-enyyli]-2,3,3a β ,6a β , tetrahydro-5 α -hydroksi-2-oksosyklopenteno[b]-furaania (838 mg), trifenyylifosfiinia (1,63 g) ja bentsoehappoa (758 mg) tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin tipoitain 10 minuutin aikana dietyyliatsodikarboksylaattia (1,06 g). Liuotin poistettiin 45 minuutin kuluttua haihduttamalla ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml). Yhdistetyt uutokset pestiin peräkkäin natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivatettiin ja liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin bis-bentsoaattiesteriä, 5 β -bentsoyylioksi-4 β -[3 α -bentsoyylioksi-4-(3-kloorifenoksi)but-1-trans-enyyli]-2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-2-oksosyklopenteno[b]furaania, $R_F = 0,6$ (5 % etyyliasetaattia metyleenidikloridissa).

Bis-bentsoaattiesterin (1,03 g) liuokseen metanolin ja metyleenidikloridin seoksessa (2:1) lisättiin vedetöntä kaliumkarbonaattia (578 mg). Seosta sekoitettiin 6 tuntia huoneenlämpötilassa, lisättiin 1N suolahappoa pH-arvoon 5 ja laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Seosta pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella, orgaaninen faasi erotettiin ja kuivatettiin ja liuottimet haihdutettiin alen-

netussa paineessa pois. Raaka tuote kromatografioitiin MFG-piigeeelillä käyttäen etyyliasetaattia metyleenidikloridissa eluenttina, jolloin saatiin dioli, 4 β -[4-(3-kloorifenoksi)-3 α -hydroksibut-1-trans-enyyli]-2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-5 β -hydroksi-2-oksosyklopenteno[b]furaani, $R_F = 0,4$ (etyyliasetaatti). Nmr-spektri (deuteroidussa kloroformissa) osoitti seuraavat luonteenomaiset nauhat (δ -arvot):

6,8-7,6 leveitä multiplettejä, 4 aromaattista protonia,

5,8-6,0 2 olefiinista protonia,

3,7-5,2 leveitä multiplettejä, 5H, >CH.O -protoneja.

Diolin (215 mg) liuokseen metyleenidikloridissa (8 ml) typpi-atmosfäärissä lisättiin peräkkäin juuri tislattua 2,3-dihydropyraania (0,58 ml) ja vedettömän tolueeni-p-sulfonihapon liuos tetrahydrofuraanissa (0,6 ml 1 %:sta liuosta). Pyridiiniä (3 tippaa) lisättiin 10 minuutin kuluttua ja sitten etyyliasetaattia (50 ml). Liuos pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin. Haihdutettaessa liuottimet pois saatiin bis(tetrahydropyranyylieetteriä) kirkkaana öljynä, $R_F = 0,6$ (etyyliasetaatti).

Bis(tetrahydropyranyylieetterin) (320 ml) liuokseen kuivassa tolueenissa (15 ml) lisättiin typpi-atmosfäärissä -78°C :n lämpötilassa 0,86 ml di-isobutyylialumiinihydridin 1,95M liuosta tolueenissa. Reaktio lopetettiin 15 minuutin kuluttua lisäämällä tipoitain metanolia (3 ml) ja 15 minuutin kuluttua lisättiin huoneenlämpötilassa kyllästetyn suolaliuoksen ja veden seos (1:1, 25 ml) ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Uutos pestiin kyllästetyllä ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin ja liuottimet haihdutettiin pois, jolloin saatiin laktoli, 4 β -[4-(3-kloorifenoksi)-3 α -(tetrahydropyraani-2-yylioksi)-1-trans-butenyyli]-2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-2-hydroksi-5 β -(tetrahydropyraani-2-yylioksi)syklopenteno[b]furaani, $R_F = 0,3$ (25 % etyyliasetaattia metyleenidikloridissa).

Sekoitettua liuosta, joka sisälsi (4-karboksibutyyli)trifenyylifosfoniumbromidia (6,21 g) kuivassa tolueenissa (125 ml), käsiteltiin argonin alla 90°C :ssa kalium-t-butoksidilla (3,01 g) vastaavan ylidin liuoksen muodostamiseksi. Ylidiliuos (22,3 ml) lisättiin sitten laktolin (388 mg) liuokseen kuivassa tolueenissa (5 ml) huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin 40 minuuttia ja sitten lisättiin vettä (1 ml). Tolueeni haihdutettiin pois ja kumi-mainen jäännös jaettiin eetterin (4 x 10 ml) ja veden (4 ml) kesken. Vesikerros erotettiin, tehtiin happameksi 2N oksaalihapolla pH-arvoon 4 ja uutettiin eetterin ja pentaanin seoksella (1:1, 6 x 15 ml). Yhdistetyt uutokset pestiin ruokasuolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin yllä ja suodatettiin ja

liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin haluttu bis(tetrahydropyranyylieetteri), 16-(3-kloorifenoksi)-9 α -hydroksi-11 β ,15 α -bis-(tetrahydropyraani-2-yylioksi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostaniinihappo, $R_F = 0,3$ (3 % etikkahappoa etyyliasetaatissa). Nmr-spektri (deuteroidussa asetonissa) osoitti seuraavat luonteenomaiset nauhat (δ -arvot):

6,9-7,3 leveitä multiplettejä, 4 aromaattista protonia,
5,2-6,1 leveitä multiplettejä, 4 olefiinista ja 3 vaihdettavaa protonia

3,95-4,6 4H, >-CH.O-protoneja.

Tris(trimetyylisilyyli)johdannaisen massaspektri oli $M^+ = 667,2936$ (laskettu yhdisteelle $C_{32}H_{54}ClNO_6Si_3 = 667,2946$).

Lähtöaineena käytetty bis(tetrahydropyranyylieetteri) saatiin seuraavasti:

Liuosta, joka sisälsi 16-(3-kloorifenoksi)-9 α -hydroksi-11 β ,15 α -bis-(tetrahydropyraani-2-yylioksi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienihappoa (92 mg) asetonissa (5 ml) 0°C:ssa käsiteltiin 8N kromihapolla (50,4 μ l) 25 minuuttia. Lisättiin isopropanolia ja liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (50 ml), pestiin ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin. Haihdutettaessa liuotin pois saatiin haluttu 9-okso-bis(tetrahydropyranyylieetteri), $R_F = 0,4$ (5 % metanolia metyleenikloridissa).

Esimerkki 4

Esimerkissä 3 esitetty menettely toistettiin käyttäen lähtöaineena vastaavaa 11 β ,15 β -bis(tetrahydropyranyylieetteriä, jolloin saatiin 16-(3-kloorifenoksi)-11 β ,15 β -dihydroksi-9-okso-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienihappo, $R_F = 0,5$ (2,5 % etikkahappoa etyyliasetaatissa). N.m.r.-spektri (deuteroidussa asetonissa) osoitti seuraavat luonteenomaiset nauhat (δ -arvot):

5,9-7,2 leveitä multiplettejä, 4 aromaattista protonia,
5,2-6,1 leveitä multiplettejä, 4 olefiinista ja 3 vaihdettavaa protonia,

3,95-4,6 4H, >CH.O-protoneja.

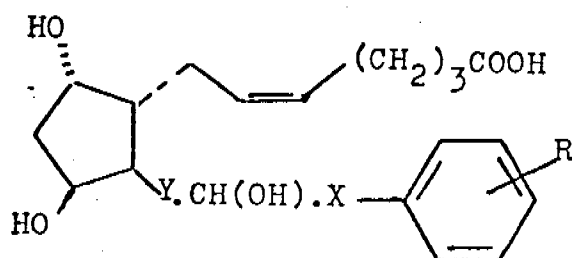
Tris(trimetyylisilyyli)johdannaisen massaspektri osoitti $M^+ = 667,2928$ (laskettu yhdisteelle $C_{32}H_{54}ClNO_6Si_3 = 667,2946$).

Lähtöaineena käytetty bis(tetrahydropyranyylieetteri) voidaan saada hapettamalla esimerkissä 2 esitetty vastaava 9 α -hydroksi-11 β ,15 β -bis-(tetrahydropyranyylieetteri) esimerkin 3 toisessa osassa esitetyn menettelyn avulla, $R_F = 0,4$ (5 % etyyliasetaattia metyleenidikloridissa).

Esimerkki 5

Esimerkissä 1 esitetty menettely toistettiin käyttäen lähtöaineena sopivaa bis(tetrahydropyranyylieetteriä) seuraavassa taulukossa esitettyjen

yhdisteiden saamiseksi. Massaspektri-arvot ovat tetra(trimetyylisilyyli)-johdannaisille. R_F -arvot ohutkerroskromatografiaa varten piigeeilillä käyttäen etyyliasettaattia eluaattina on myös annettu vastaaville kaavan VI mukaisille dioliviluotteille.



R	Y	X	Massaspektri		Kaavan VI mukainen dioli
			havaittu	laskettu	
3-trifluorimetyyli	<u>trans</u> -vinyleeni	CH ₂ O	M ⁺ = 746.3492	746.3458	R _F = 0.4
hydrogeeni	<u>trans</u> -vinyleeni	CH ₂	(M-CH ₃) ⁺ = 647.3431	647.3441	R _F = 0.2
4-kloori	<u>trans</u> -vinyleeni	CH ₂ O	(M-CH ₃) ⁺ = 697.2913	697.2999	R _F = 0.2
3-kloori	etykeeni	CH ₂ O	M ⁺ = 714.3371	714.3391	R _F = 0.3

Valmistettaessa yhdistettä, jossa Y on etyleeniradikaali, tarvittava lähtöaine saadaan seuraavasti:

4β-[4-(3-kloorifenoksi)-3-hydroksibut-1-trans-enyyli]-2,3,3aβ,6aβ-tetrahydro-2-okso-5α-(p-fenyylibensoyylioksi)-syklopenteno[b]furaanin (1,83 g) epimeerien (epimeerit butenyyli-sivuketjun kohdassa C-3) seos liuotettiin etanoliin (28 ml) ja liuos lisättiin nikkeliboridin liuokseen,

joka oli etukäteen valmistettu nikkeliasetaatista (3,5 g) ja natriumboori-hydridistä (551 mg). Seosta ravisteltiin vedyn kanssa 4 tuntia ja suodatettiin sitten ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin epimeeristen tyydyttämättömien alkoholien seos, 4 β -[4-(3-kloorifenoksi-3-hydroksibutyyli)-2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-2-okso-5- α -(p-fenyylibentsoyylioksi)-syklopenteno[b]-furaani, $R_F = 0,3$ (50 % etyyliasetaatia tolueenissa). Epimeeristen tyydytetyjen alkoholien seosta (1,47 g) sekoitettiin voimakkaasti 2 1/2 tuntia hienojakoisen vedettömän kaliumkarbonaatin (1,02 g) kanssa metanolissa (40 ml). Lisättiin 1N suolahappoa (15 ml) ja sitten etyyliasetaatia (200 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin, liuottimet haihdutettiin pois ja jäännös kromatografioitiin "Florosil" magnesiumsilikaatilla (kauppanimi, 50 g). Eluointi eetterillä poisti sivutuotteet ja seuraava eluointi etyyliasetaatilla antoi vastaavien tyydytetyjen epimeeristen 11 α ,15-dioliin seoksen, $R_F = 0,3$ (etyyliasetaatia).

Esimerkki 6

16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienihapon (59 mg) polaarisemman C-15-epimeerin liuokseen metanolissa (1 ml) 0°C:ssa lisättiin ylimäärä diatsometaanin liuosta eetterissä. Liuottimet haihdutettiin pois 10 minuutin kuluttua, jolloin saatiin yhtä C-15-epimeeriä, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoaattia kirkkaana öljynä, $R_F = 0,15$ (etyyliasetaatia) $(M-CH_3)^+ = 639,2754$, (laskettu yhdisteelle $C_{31}H_{52}ClO_6Si_3 = 639,2760$).

Esimerkki 7

Metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoaatin (14 mg) liuos eetterin (1 ml) ja tetrahydrofuraanin (1 ml) seoksessa lisättiin litiumalumiinihydridin (25 mg) suspensioon eetterissä (3 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti, hydridin ylimäärä tuhottiin lisäämällä vettä (1 ml) ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieni-1-olia, $R_F = 0,5$ (10 % metanolia etyyliasetaatissa). Tetra(trimetyylisilyyli)johdannaisen massaspektri osoitti $M^+ = 698,3412$, (laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{63}ClO_5Si_4 = 698,3441$).

Esimerkki 8

Metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoaatin (22 mg) liuokseen 1,2-dimetoksietaanissa (2 ml) lisättiin peräkkäin metyylijodidia (1 ml) ja natriumhydridiä

(2,25 mg 60 %:isena suspensiona öljyssä) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Liuottimet haihdutettiin pois alennetussa paineessa ja jäännöstä ravisteltiin etyyliasetaatin (3 x 15 ml) ja veden (3 ml) seoksen kanssa. Orgaaniset faasit erotettiin, yhdistettiin ja kuivattiin, liuotin haihdutettiin pois ja jäännös puhdistettiin ohutkerroskromatografian avulla piigeeleilyllä käyttäen etyyliasetaattia kehittäjänä, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β -dihydroksi-14 α -metoksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoaattia, $R_F = 0,30$ (etyyliasetaatti). Bis(trimetyylisilyyli)johdannaisen massaspektri osoitti $(M-CH_3)^+ = 581-2490$, (laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{46}ClO_6Si_2 = 581,2521$.

Esimerkki 9

16-(3-kloorifenoksi)-11 β ,15 α -dihydroksi-9-okso-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienihapon (24 mg) liuokseen metanolissa (3 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (15 mg). Reaktio päätettiin 15 minuutin kuluttua lisäämällä oksaalihapon vesiliuosta ja seos uutettiin metyleenidikloridilla (2 x 50 ml). Uutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin ja liuottimet haihdutettiin pois, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka esteröitiin käyttäen ylimäärää diatsometaania eetterissä (2 ml). Metyyliesteri puhdistettiin kromatografian avulla piigeeleilyllä (1,5 g) käyttäen etyyliasetaattia eluanttina, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoaattia, $R_F = 0,30$ (50 % asetoni/metyleenidikloridi). Tris(trimetyylisilyyli)johdannaisen massaspektri osoitti $(M-CH_3)^+ = 639,2798$, (laskettu yhdisteelle $C_{31}H_{52}ClO_6Si_3 = 639,2758$.

Esimerkki 10

Esimerkissä 9 esitetty menettely toistettiin käyttäen lähtöaineena vastaavaa 11 β ,15 β -isomeeriä, jolloin saatiin metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 β ,11 β ,15 β -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoaattia, $R_F = 0,33$ (50 % asetonia metyleenidikloridissa).

Esimerkki 11

Liuosta, joka sisälsi 9 α -hydroksi-11 β ,15-bis(1-metoksi-1-metyylietoksi)-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentananor-5-cis,13-trans-prostanieenihappoa (123 mg), sitruunahappopuskuria (pH 3, 0,8 ml) ja asetonia (1,8 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Liuottimet haihdutettiin pois ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 3 ml). Uutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyn suolaliuoksen ja veden seoksella (1:1) ja kuivattiin sitten. Etyyliasetaatin haihduttamisen jälkeen muodostui jäännös 9 α ,11 β ,15-trihydroksi-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,17,20-pentananor-5-

cis,13-trans-prostadieenihapon C-15 epimeerien seoksesta. Tämän jäännöksen kromatografia CC4 Malinkrodt piigeeilillä (2 g) eluoimalla asetoni/sykloheksaanilla antoi erotetut 9 α ,11 β ,15-trihydroksi-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis,13-transprostadieenihapon C-15 epimeerit, $R_F = 0,15$ ja $0,20$ (2,5 % etikkahappoa etyyliasetaatissa). Molempien epimeerien n.m.r.-spektri (deuteroidussa asetonissa) osoitti seuraavat luonteenomaiset nauhat (δ -arvot):

7,65 4 aromaattista protonia,

5,4-6,1 5H, 4 olefiinista protonia ja PhCH(OH).CH=CH- ,

4,2-4,9 6H, C-9, C-11 ja 4 vaihdettavaa protonia.

Tris(trimetyylisilyyli)johdannaisen massaspektri osoitti $M^+ = 716,3353$ (laskettu yhdisteelle $\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{F}_3\text{O}_5\text{Si}_4 = 719,3394$).

Lähtöaineena käytetty bis-eetteri valmistettiin seuraavasti:

Liuokseen, joka sisälsi 2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-5 β -hydroksi-4 β -[3-hydroksi-3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1-trans-propenyyli]-2-oksosyklo-penteno[b]furaania (250 mg) (valmistettuna esimerkin 1 toisessa osassa esitetyn tavallaan mukaan) metyleenidikloridissa (4 ml) typpi-atmosfäärissä, lisättiin peräkkäin uudelleen tislattua 2-metoksi-propeenia (528 mg) ja vedettömän tolueeni-p-sulfonihapon liuos tetrahydrofuraanissa (0,073 ml 1 %:ista liuosta). Pyridiiniä (2 tippaa) lisättiin 25 minuutin kuluttua ja sitten etyyliasetaattia (30 ml). Liuos pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaatti- ja kyllästetyllä ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuottimet saatiin epimeeristen 1-metoksi-1-metyylietyylieetterien seos kirkkaana öljynä, $R_F = 0,65$ (etyyliasetaatti).

Epimeerieetterin (260 mg) liuokseen kuivassa tolueenissa (17 ml) typpi-atmosfäärissä -78°C :ssa lisättiin di-isobutyylialumiinihydridin liuosta tolueenissa (0,75 ml, 1,95 mmoolia/ml). Reaktio lopetettiin 30 minuutin kuluttua lisäämällä metanolia (2 ml) ja 15 minuutin kuluttua huoneenlämpötilassa lisättiin kyllästetyn ruokasuolaliuoksen ja veden seos (1:1, 15 ml) ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 25 ml). Uute pestiin kyllästetyllä ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin ja liuottimet haihdutettiin pois, jolloin saatiin laktolin epimeerien seos, 2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-2-hydroksi-5 β -(1-metoksi-1-metyylietoksi)-4 β -[3-(1-metoksi-1-metyylietoksi)-3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1-trans-propenyyli]-syklopenteno[b]furaani, $R_F = 0,15$ (40 % etyyliasetaatti/tolueeni).

Laktolin (260 mg) liuos tolueenissa (7 ml) lisättiin kalium-5-trifenyylifosforanylideenivaleraatin liuokseen valmistettuna 1 moolista (4-karboksi-butyyli)trifenyylifosfoniumbromidista 2 moolin kanssa kalium-t-butoksidia tolueenissa. Liuosta sekoitettiin 1 tunti ja liuotin poistettiin haihdut-

tamalla alennetussa paineessa. Jäännöstä ravisteltiin veden (5 ml) ja eetterin (3 ml) kanssa, vesipitoiset kerrokset erotettiin ja uutettiin eetterillä (4 x 3 ml) ja uutokset hävitettiin. Vesiliuos tehtiin happameksi pH-arvoon 5,5 oksaalihapolla ja uutettiin seoksella, joka sisälsi yhtä suuret osat eetteriä ja petroolieetteriä (kp. 40-60°C), (6 x 4 ml). Uutteet yhdistettiin ja pestiin kyllästetyllä ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin ja haihdutettaessa liuottimet saatiin 9 α -hydroksi-11 β ,15-bis-(1-metoksi-1-metyylietoksi)-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis,13-trans-prostadieeni-happoa. $R_F = 0,38$ (10 % metanolia metyleenikloridissa).

Esimerkki 12

Esimerkin 1 mukainen menettely toistettiin käyttäen lähtöaineena vastaavaa 11 β ,15-bis(tetrahydropyranylieetteriä), jolloin saatiin 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15-trihydroksi-16,16-dimetyyli-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieeni-hapon C-15 epimeerejä, $R_F = 0,15$ ja $0,20$ (2,5 % etikkahappoa etyyliasetaatissa).

Tetra(trimetyylisilyyli)johdannaisen massaspektri osoitti $M^+ = 725,3224$, (laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{65}ClO_6Si_4 = 725,3312$).

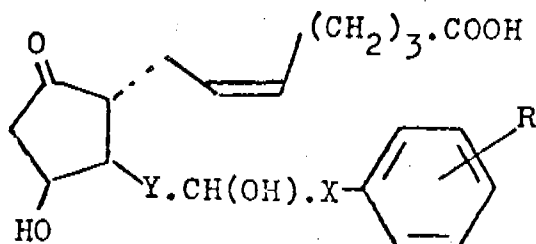
Lähtöaineena käytetty bis(tetrahydropyranylieetteri voidaan saada seuraavasti:

Liuokseen, joka sisälsi 4 β -[4(3-kloorifenoksi)-3-hydroksi-4,4-dimetyyllibut-1-trans-enyyli]-2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-2-okso-5 α -(4-fenyylibentsoylioksi)syklopenteno[b]furaania (1,97 g) metyleenidikloridissa (36 ml), lisättiin peräkkäin 2,3-dihydropyraania (3,3 ml) ja vedettömän tolueeni-p-sulfonihapon liuosta tetrahydrofuraanissa (1,8 ml, 1 %:ista liuosta). Pyridiiniä (1 ml) lisättiin 10 minuutin kuluttua ja sitten etyyliasetaattia (200 ml). Liuos pestiin peräkkäin natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivattiin. Haihdutettaessa liuottimet saatiin epimeerinen tetrahydropyranylieetteri kirkkaana öljynä, $R_F = 0,5$ (20 % etyyliasetaattia metyleenidikloridissa). Epimeerisen tetrahydropyranylieetterin (2,0 g) liuokseen metanolissa (50 ml) lisättiin hienoksi jauhettua vedetöntä kaliumkarbonaattia (648 mg). Seosta sekoitettiin voimakkaasti 6 tuntia, sitten lisättiin 1N suolahappoa (7 ml) ja sen jälkeen etyyliasetaattia (200 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja ruokasuolaliuoksella sekä kuivattiin ja liuottimet poistettiin haihduttamalla. Jäännös kromatografioitiin "Florisil" (kauppanimi) magnesiumsilikaatilla (40 g). Eluointi eetterillä poisti sivutuotteet, seuraava eluointi etyyliasetaatilla antoi 4 β -[4-(3-kloorifenoksi)-4,4-dimetyyli-3-(tetrahydropyraani-2-yyli)but-1-trans-enyyli]-2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-5 α -hydroksi-2-okso-syklopenteno[b]-

furaanin C-15 epimeerien seoksen, $R_F = 0,25$ (40 % etyyliasetaattia metyleenikloridissa). Esimerkin 1 jälkimmäisessä osassa esitetty menettely toistettiin käyttäen edellämainittua yhdistettyä diolin asemesta.

Esimerkki 13

Esimerkissä 3 esitetty menettely toistettiin käyttäen lähtöaineena sopivaa 9-okso-bis(tetrahydropyranyylieetteriä), jolloin saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt johdannaiset:



R	Y	X	Massaspektri	
			havaittu	laskettu
3-trifluorimetyyli	trans-vinyleeni	CH ₂ O	$M^+ = 701.3202$	702.3210 (a)
vety	trans-vinyleeni	CH ₂	$M^+ = 617.3338$	617.3388 (a)
4-kloori	trans-vinyleeni	CH ₂ O	$(M-CH_3)^+ = 623.2438$	623.2433 (b)
3-kloori	etylenei	CH ₂ O	$M^+ = 640.2850$	640.2823 (b)
3-kloori	trans-vinyleeni	C(CH ₃) ₂ O	$M^+ = 695.3240$	695.3260 (a)

(a) = 9-metoksiimi-tris(trimetyylisilyyli)johdannainen

(b) = 9-okso-tris(trimetyylisilyyli)johdannainen

Esimerkki 14

Liuosta, joka sisälsi 11β,15-bis(1-metoksi-1-metyylietoksi)-9-okso-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis,13-trans-prosta-dieenihiappoa (143 mg) sitruunahappopuskurin (0,7 ml, pH 3) ja asetonin (2,1 ml) seoksessa, sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Liuottimet pois-

tettiin haihduttamalla ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 20 ml). Uutokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyn suolaliuoksen ja veden seoksella (1:1) ja kuivattiin. Etyyliasetaatin haihduttamisen jälkeen muodostui jäännös 11 β ,15-dihydroksi-9-okso-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanon-5-cis,13-trans-prostadieenihapon C-15 epimeerien seoksesta, $R_F = 0,45$ (2,5 % etikkahappoa etyyliasetaatissa). N.m.r.-spektri (deuteroidussa asetonissa) osoitti seuraavat luonteenomaiset nauhat (δ -arvot):

7,67 4 aromaattista protonia,

5,3-6,3 4 olefiinista protonia, C₁₅-protoni ja 3 vaihdettavaa protonia.

Bis(trimetyylisilyyli)-9-metoksiimimetyyliesterin massaspektri osoitti $M^+ = 671,3080$ (laskettu yhdisteelle C₃₂H₅₂F₃NO₅Si₃ = 671,3104).

Lähtöaineena käytetty 9-okso-bis-eetteri saadaan seuraavasti:

Liuos, joka sisälsi 9 α -hydroksi-11 β ,15-bis-(1-metoksi-1-metyylietoksi)-15-(4-trifluorimetyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanon-5-cis-13-trans-prostadieenihappoa (200 mg) metyleenidikloridissa (2 ml), lisättiin sekoitettuun Collins'in reagenssin liuokseen valmistettuna kromitrioksidista (280 mg) ja pyridiinistä (0,45 ml) metyleenidikloridiin (5 ml). 15 minuutin kuluttua huoneenlämpötilassa uutettiin seosta eetterillä (2 x 10 ml) ja yhdistetyt uutokset pestiin kyllästetyllä ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin. Poistettaessa liuottimet haihduttamalla saatiin haluttu 9-okso-bis-eetteri, $R_F = 0,43$ (10 % metanolia metyleenidikloridissa).

Esimerkki 15

16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieenihappoa	250 g
natriumsitraattia B.P.	30,5 mg
sitruunahappoa, vedetöntä, B.P.	2,8 mg
natriumkloridia, Ph.Eur.	35,0 mg
vettä injektioita varten, Ph.Eur.	kunnes 5,0 ml

Natriumsitraatti, sitruunahappo ja natriumkloridi liuotetaan suurimpaan osaan vettä, 16-(3-kloorifenyyli)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieenihappo lisätään ja liuokseen lisätään vettä haluttuun tilavuuteen injektioita varten. Liuos suodatetaan hienojakoisen aineen poistamiseksi ja sijoitetaan se neutraaleihin lasiampulleihin ja käsitellään autoklaavissa injektioitavien farmaseuttisten tai elänlääkinnällisten koostumusten saamiseksi.

Prostadieenihappojohdannainen voidaan luonnollisesti korvata ekvivalentilla määrällä toista keksinnön mukaista prostadieenihappojohdannaista.

Esimerkki 16

Paino-%/tilavuus

15-(4-trifluorimetyylifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -
trihydroksi-16,17,18,19,20-pentanon-5-cis-
13-trans-prostadieenihappoa

0,003

natriumfosfaattia

2,90

natriumvetyfosfaattia

0,30

vettä injektiota varten

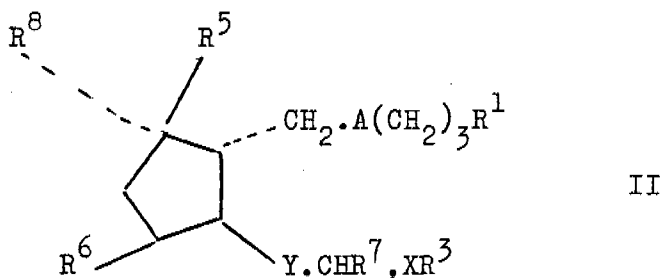
kunnes

100

Natriumfosfaatti liuotettiin noin 80 prosenttiin vedestä ja sitten liuotettiin prostadieenihappojohdannainen ja sen liuottua natriumvetyfosfaatti. Liuokseen lisättiin vettä täyteen tilavuuteen injektiota varten ja pH-arvo tarkistettiin välille 6,7-7,7. Liuos suodatettiin hienojakoisen aineen poistamiseksi, steriloitiin suodattamalla ja täytettiin esi-steriloi-
tuihin neutraaleihin lasiampulleihin aseptisissä olosuhteissa. Välittömästi ennen käyttöä ampullien sisällöt laimennettiin natriumkloridilla B.P. annos-
tusta varten suonensisäisesti.

Prostadieenihappojohdannaiset voidaan luonnollisesti korvata ekviva-
lentilla määrällä toista keksinnön mukaista prostaniinihappojohdannaista.

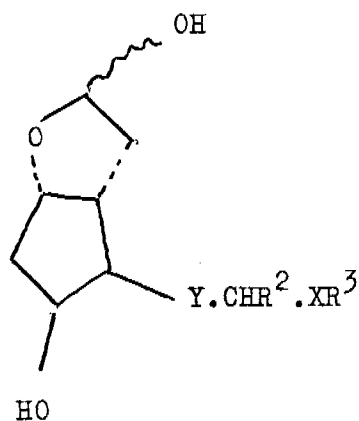
a) yhdisteitä varten, joissa R^1 on karboksiradikaali, ja X ei ole suora sidos, kaavan



mukaisen yhdisteen hydrolyysin, jolloin R^1 , R^3 , A ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, R^6 on tetrahydropyraani-2-yylioksi- tai C_{4-10} -alkoksidialkyyli-

metoksisiradikaali, R^7 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksisiradikaali tai tetrahydropyraani-2-yylioksi- tai C_{4-10} -alkoksidialkyyliemetoksisiradikaali ja R^8 on aroyylioksisiradikaali, joka sisältää aina 15 hiiliatomia, jonka jälkeen haluttaessa suola, siten saatu tuote reagoitetaan emäksen kanssa; tai

(b) niitä yhdisteitä varten, joissa R^1 on karboksiradikaali, A on vinyleeniradikaali ja X on suora sidos, reagoitetaan kaavan



III

mukainen laktoli, jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, (4-karbo-oksibutyli)trifenyylifosfoniumsuolan kanssa voimakkaan emäksen läsnäollessa, jonka jälkeen haluttaessa suola, siten saatu tuote reagoitetaan emäksen kanssa; tai

(c) niitä yhdisteitä varten, joissa R^1 on alkoksikarbonyyliradikaali, reagoitetaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on karboksiradikaali 1-10 hiiliatomia sisältävän diatsoalkanin kanssa tai sen suola alkyylihalidin kanssa; tai

(d) niitä yhdisteitä varten, joissa R^1 on hydroksimetyyliradikaali, pelkistetään vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on alkoksikarbonyyliradikaali; tai

(e) niitä yhdisteitä varten, joissa R^2 on alkoksisiradikaali, reagoitetaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksiradikaali, 1-4 hiiliatomia sisältävän alkyylihalidin kanssa voimakkaan emäksen läsnäollessa; tai

(f) niitä yhdisteitä varten, joissa A on trans-vinyleeniradikaali, erotetaan aineosiinsa seos, joka sisältää yhdistettä, jossa A on trans-vinyleeniradikaali ja vastaavaa yhdistettä, jossa A on cis-vinyleeniradikaali.

2. Patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukainen 11-epi-prostaaniinihappo, t u n n e t t u siitä, että R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, X ja Y tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen, t u n n e t t u siitä, että R^1 on karboksi-, hydroksimetyyli-, metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, butoksikarbonyyli-, heksyylioksikarbonyyli-, desyylioksikarbonyyli-, metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, heksyylioksimetyyli- tai desyylioksimetyyliradikaali, R^2 on hydroksi-, metoksi-, etoksi-, propoksi- tai butoksiradikaali, A, Y, R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, X on suora sidos tai metyleenioksi-, etyleenioksi-, isopropyyli-deenioksi-, 1-metyylipropylideenioksi-, 1-etyylipropylideenioksi-, metyleeni-, etylideeni-, isopropylideeni-, propylideeni-, 1-metyylipropylideeni, 1-etyyli-propylideeni-, etyleeni-, 1-metyylietyleeni-, 1,1-dimetyylietyleeni-, 2-metyylietyleeni- tai trimetyleeniradikaali ja R^3 on kloori-, bromi-, fluori-, nitro- ja hydroksi-, fenyyli-, trifluorimetyyli-, metyyli-, etyyli-, propyyli-, allyyli-, metoksi-, etoksi-, propoksi- tai dimetyyliaminofenyyli- tai -naftyyli-radikaali ja niitä yhdisteitä varten, joissa R^1 on karboksiradikaali, ammonium-, alkyyliammonium- sisältäen 1-4 alkyylisubstituenttia, joista jokainen sisältää 1-4 hiiliatomia, 1-3 2-hydroksietyyliiradikaalia sisältävä alkanoli-ammonium- sekä sen alkalimetallisuolat.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen, t u n n e t t u siitä, että R^1 on karboksi-, hydroksimetyyli- tai metoksikarbonyyliradikaali, A on cis-vinylideeniradikaali, R^4 , R^5 ja Y tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, R^2 on hydroksi- tai metoksiradikaali, X on suora sidos tai metyleenioksi- tai metyleeniradikaali ja R^3 on fenyyli-, kloorifenyyli- tai trifluorimetyylifenyyliiradikaali.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen 11-epi-prostaniinihappo, t u n n e t t u siitä, että R^2 on karboksi- tai hydroksimetyyliradikaali tai aina 11 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyliradikaali ja R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, X ja Y tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

6. Jonkin patenttivaatimusten 2-5 mukainen 11-epi-prostaniinihappo, t u n n e t t u siitä, että R^1 on karboksi-, hydroksimetyyli-, metoksikarbonyyli- tai etoksikarbonyyliradikaali, R^2 on hydroksiradikaali, A on cis-vinyleeniradikaali, Y on trans-vinyleeniradikaali, X on suora sidos tai metyleenioksiradikaali, jolloin metyleeni on sitoutunut ryhmään $-CHR^2-$ ja happi ryhmään R^3 ja R^3 on kloorifenyyli- tai trifluorimetyylifenyyliiradikaali.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 2-6 mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen, t u n n e t t u siitä, että X on metyleenioksiradikaali ja R^3 on 3-kloorifenyyli- tai 3-trifluorimetyylifenyyliiradikaali.

8. Jonkin patenttivaatimusten 2-6 mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen, t u n n e t t u siitä, että X on suora sidos ja R^3 on 4-trifluorimetyylifenyyliiradikaali.

9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen t u n n e t t u siitä, että se on 16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieenihappo, 16-(3-kloorifenoksi)-9 β ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieenihappo, metyyli-16-(3-kloorifenoksi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoaatti, 16-(3-kloorifenoksi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieeni-1,9 α ,11 β ,15 α -tetraoli, 16-(3-kloorifenoksi)-11 β ,15-dihydroksi-9-okso-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadieenihappo tai 9 α ,11 β ,15 α -trihydroksi-15-(4-trifluorimettyylifenyyli)-16,17,18,19,20-pentanonor-5-cis,13-trans-prostadieenihappo.

10. Jonkin patenttivaatimusten 2-9 mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on raseemisessa muodossa.

11. Jonkin patenttivaatimusten 2-9 mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on luteolyttisesti tehokkaassa, optisesti aktiivisessa muodossa.

12. Farmaseuttinen tai elänlääkinnällinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista 11-epi-prostaniinihappojohdannaista yhdessä farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

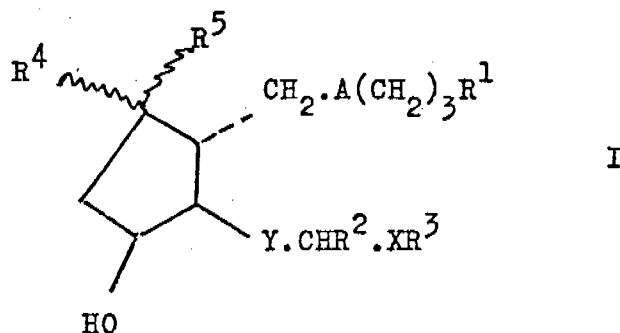
13. Patenttivaatimuksen 2 mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on pääasiallisesti esitetty jossakin esimerkeistä 1-14.

14. Patenttivaatimuksen 5 mukainen 11-epi-prostaniinihappojohdannainen t u n n e t t u siitä, että se on pääasiallisesti esitetty edellä jossakin esimerkeistä 1-4.

15. Patenttivaatimuksen 12 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on esitetty edellä pääasiallisesti esimerkeissä 15 tai 16.

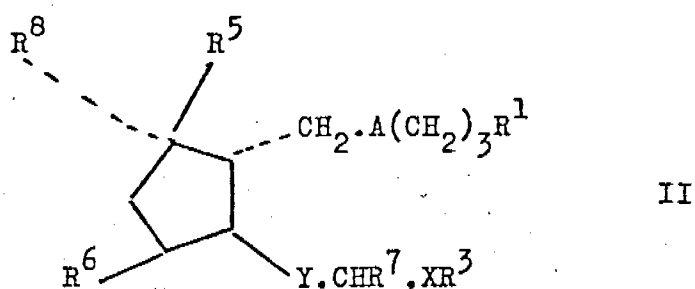
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av ett 11-epi-prostaninsyraderivat med formeln:



vari R^1 är en karboxi- eller hydroximetylradikal eller en alkoxikarbonyl- eller alkoximetylradikal med upp till 11 kolatomer, R^2 är en hydroxiradikal eller en alkoxiradikal med 1-4 kolatomer, A är en etylen- eller vinylenradikal, Y är en etylen- eller trans-vinylenradikal, X är en direkt bindning, en alkylidenoxiradikal med 1-6 kolatomer vari alkylidenet är bundet till $-CHR^2$ och syret är bundet till R^3 , eller en alkylradikal med 1-6 kolatomer, och R^3 är en fenyl eller naftylradikal som är osubstituerad eller bär en eller två substituenten valda bland halogenatomer, nitro-, hydroxi-, fenyl- eller trifluormetylradikaler, alkyl-, alkenyl- eller alkoxiradikaler, var och en med 1-5 kolatomer, eller dialkylaminoradikaler vari varje alkyl har 1-3 kolatomer, R^4 är en hydroxiradikal och R^5 är en väteatom eller R^4 och R^5 bildar tillsammans en oxoradikal, och, för de föreningar där R^1 är karboxiradikalen, de farmaceutiskt eller veterinärt godtagbara salterna därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar:

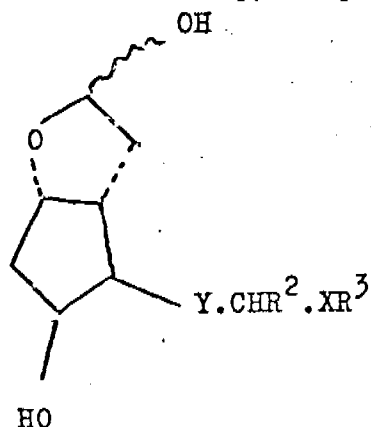
a) för sådana föreningar, vari R^1 är en karboxiradikal, och X är annat än en direkt bindning, hydrolyserande av en förening med formeln



vari R^1 , R^3 , A och Y har ovan definierade betydelse, R^6 är en tetrahydropyran-2-yloxi- eller C_{4-10} -alkoxidialkylmetoxiradikal, R^7 är en alkoxiradikal med 1-4 kolatomer eller en tetrahydropyran-2-yloxi- eller C_{4-10} -alk-

oxidialkylmetoxiradikal och R^8 har betydelsen definierad ovan för R^4 , eller är en tetrahydropyran-2-yloxiradikal; eller R^6 är en hydroxiradikal eller en aroyloxiradikal med upp till 15 kolatomer, R^7 är en hydroxiradikal och R^8 är en aroyloxiradikal med upp till 15 kolatomer, varefter då ett salt erfordras, den sålunda erhållna produkten reageras med en bas; eller

b) för sådana föreningar vari R^1 är en karboxiradikal, A är en vinylenradikal och X är en direkt bindning, reagerande av en laktol med formeln



vari R^2 och R^3 har ovan definierade betydelser, med ett (4-karboxibutyl)-trifenylfosfoniumsalt, i närvaro av en stark bas, varefter då ett salt erfordras, reagerande av den sålunda erhållna produkten med en bas; eller

c) för sådana föreningar vari R^1 är en alkoxikarbonylradikal, reagerande av motsvarande förening med formeln I, vari R^1 är en karboxiradikal, med en diazoalkan med 1-10 kolatomer, eller ett salt därav med en alkylhalogenid; eller

d) för sådana förening vari R^1 är en hydroximetylradikal, reducerande av en motsvarande förening, vari R^1 är en alkoxikarbonylradikal; eller

e) för sådana föreningar, vari R^2 är en alkoxiradikal, reagerande av motsvarande förening med formel I, vari R^2 är en hydroxiradikal, med en alkylhalogenid med 1-4 kolatomer i närvaro av en stark bas; eller

f) för sådana föreningar, vari A är en trans-vinylenradikal, separerande av en blandning omfattande nämnda förening, vari A är en trans-vinylenradikal och motsvarande förening, vari A är en cis-vinylenradikal.

2. 11-epi-prostaninsyraderivat med formeln I i patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, X och Y har de i patentkravet 1 angivna betydelserna.

3. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en karboxi-, hydroximetyl-, metoxikarbonyl-, etoxikarbonyl-, butoxikarbonyl-, hexyloxikarbonyl-, decyloxikarbonyl-, metoximetyl-, etoximetyl-, hexyloximetyl- eller decyloximetylradikal, R^2 är en

hydroxi-, metoxi-, etoxi-, propoxi- eller butoxiradikal, A, Y, R^4 och R^5 har de i patentkravet 1 angivna betydelserna, X är en direkt bindning eller en metylenoxi-, etylenoxi-, isopropylidenoxi-, 1-metyl-propylidenoxi-, 1-etylpropylidenoxi-, metylen-, etyliden-, isopropyliden-, propyliden-, 1-metylpropyliden-, 1-etylpropyliden-, etylen-, 1-metyletylen-, 1,1-dimetyl-etylen-, 2-metyletylen- eller trimetylenradikal, och R^3 är klor-, brom-, fluor-, nitro-, hydroxi-, fenyl-, trifluormetyl-, metyl-, etyl-, propyl-, allyl-, metoxi-, etoxi-, propoxi- eller dimetylamino-fenyl- eller -naftylradikal, och för de föreningar, vari R^1 är en karboxiradikal, ammonium-, alkylammonium- innehållande 1-4 alkylsubstituent, av vilka var och en har 1-4 kolatomer, alkanolammonium- innehållande 1-3 2-hydroxietylradikaler, och alkalimetallsalter därav.

4. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en karboxi-, hydroximetyl- eller metoxikarbonylradikal, A är en cis-vinylradikal, R^4 , R^5 och Y har de i patentkravet 1 angivna betydelserna, R^2 är en hydroxi- eller metoxiradikal, X är en direkt bindning eller en metylenoxi- eller metylenradikal, och R^3 är en fenyl, klorfenyl eller trifluormetylfenylradikal.

5. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en karboxi- eller hydroximetylradikal, eller en alkoxikarbonylradikal med upp till 11 kolatomer, och R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, X och Y har de i patentkravet 1 angivna betydelserna.

6. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt något av patentkraven 2-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en karboxi-, hydroximetyl-, metoxikarbonyl- eller etoxikarbonylradikal, R^2 är en hydroxiradikal, A är en cis-vinylradikal, Y är en trans-vinylradikal, X är en direkt bindning eller en metylenoxiradikal vari metylenet är bundet till $-CHR^2-$ och syret är bundet till R^3 , och R^3 är en klorfenyl- eller trifluormetylfenylradikal.

7. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt något av patentkraven 2-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är en metylenoxiradikal och R^3 är en 3-klorfenyl- eller 3-trifluormetylfenylradikal.

8. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt något av patentkraven 2-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är en direkt bindning och R^3 är en 4-trifluormetylfenylradikal.

9. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt patentkravet 2, nämligen 16-(3-klorfenoxi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadiensyra, 16-(3-klorfenoxi)-9 β ,11 β ,15 α -trihydroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadiensyra, metyl-16-(3-klorfenoxi)-9 α ,11 β ,15 α -trihydroxi-

oxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoat, 16-(3-klorfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadien-1,9 α ,11 β ,15 α -tetraol, 16-(3-klorfenoxi)-11 β ,15-dihydroxi-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadiensyra eller 9 α ,11 β ,15 α -trihydroxi-15-(4-trifluormetylfenyl)-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis,13-trans-prostadiensyra.

10. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt något av patentkraven 2-9, k ä n n e t e c k n a t därav, att det är i racemisk form.

11. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt något av patentkraven 2-9, k ä n n e t e c k n a t därav, att det är i en luteolytiskt effektiv optiskt aktiv form.

12. Farmaceutisk eller veterinär komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar ett 11-epi-prostaninsyraderivat enligt patentkravet 1 tillsammans med ett farmaceutiskt eller veterinärt godtagbart utspädningsmedel eller dito bärare.

13. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt patentkravet 2 väsentligen såsom här tidigare beskrivits i något av exemplen 1-14.

14. 11-epi-prostaninsyraderivat enligt patentkravet 5, väsentligen såsom här tidigare beskrivits i något av exemplen 1-4.

15. Komposition enligt patentkravet 12, väsentligen såsom här tidigare beskrivits i exempel 15 eller 16.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent-
ansökningar: 2322/72 (LOT 177/00), 2162/73 (LOT 177/00), 2095/74 (LOT 177/00)

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

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

5,3.1981 S. Hiltunen

Allekirjoitus