

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753056 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753056

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 31.10.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 31.10.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 02.05.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

01.11.1974 GB 7447417

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • May & Baker Limited**, Dagenham Essex, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Broughton, Barbara Joyce**, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

**2 • Caton, Michael Peter Lear**, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

**3 • Coffee, Edward Charles John**, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

**4 • Warren, Peter James**, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Berggren Oy Ab**, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

**Farmakologisesti vaikuttavia syklopentaanijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi**

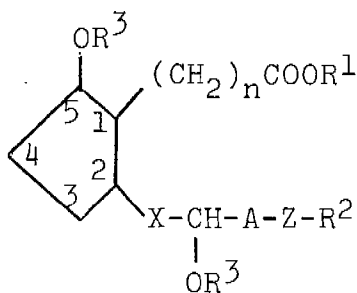
**Farmakologiskt verkande cyklopentanderivat och förfarande för framställning därav**

MAY & BAKER LIMITED, Dagenham, Essex, Englanti

Farmakologisesti vaikuttavia syklopentaanijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi - Farmakologiskt verkande cyklopentanderivat och förfarande för framställning därav

Tämä keksintö kohdistuu uusiin syklopentaanijohdannaisiin, joilla on farmakologisia ominaisuuksia.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti aikaansaadaan uusia syklopentaanijohdannaisia, joilla on kaava:



jossa  $R^1$  tarkoittaa vetyatomia,  $R^2$  tarkoittaa aryyli- tai heterosyklistä ryhmää (esim. fenyyli-, naftyyli-, furyyli- tai tienyyli-ryhmää, ja edullisesti fenyyli tai naftyyli), joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla (esim. fluorilla, kloorilla tai bromilla), suoralla tai haarautuneella alkyyliryhmällä, jossa on 1-4 hiiliatomia, trihalogeenimetyylillä (esim. trifluorimetyylillä), 2-4 hiiliatomia sisältävillä alkenyyli-ryhmillä, fenyyli-

ryhmillä, 1-4 hiiliatomia sisältävillä alkoksiryhmillä, hydroksiryhmillä, nitroryhmillä, syaanoryhmillä, karboksiryhmillä, sellaisilla alkoksikarbonyyliryhmillä, jossa alkoksiryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia hydroksimetyleeniryhmillä, alkoksimetyleeniryhmillä, joissa alkoksiryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia, sulfinoryhmillä, alkyylisulfonyyliryhmillä, joiden alkyyliryhmässä on 1-4 hiiliatomia, ja sulfamoyyli-, karbamoyyli-, N-aminokarbamoyyli-, amidino-, amino- tai hydroksiimino-ryhmillä, jolloin jokainen tällainen tyyppiä sisältävä ryhmä mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä, joista kukin sisältää 1-4 hiiliatomia,  $R^3$  tarkoittaa vetyatomia, n on 5, 6, 7 tai 8, edullisesti 6, ja

(i) A tarkoittaa suoraa tai haarautunutta alkyleeniketjua, jossa on 1-12, edullisesti 1-7 hiiliatomia, X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää ja Z tarkoittaa suoraa sidosta tai happi- tai rikkiatomia, tai

(ii) A ja Z tarkoittavat kumpikin suoraa sidosta ja X on etyleeniryhmä.

Esillä olevan keksinnön lisäpiirteen mukaisesti aikaansaadaan yllä selostettujen kaavan I mukaisten yhdisteiden tapaisia yhdisteitä, joissa toinen tai kumpikin symboleista  $R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat vaihtoehtoisesti seuraavaa:

(a)  $R^1$  on suora tai haarautunut 1-12 (esim. 1-4 tai 7,12) hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää,

(b)  $R^3$  tarkoittaa suoraa tai haarautunutta 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää tai karboksyyliasyyliiryhmää, esim. suoraa tai haarautunutta 1-4 hiiliatomia sisältävää alkanoyyliryhmää tai bentsooyyliryhmää.

Esillä olevan keksinnön piiriin kuuluvat myös sellaiset keksinnön mukaisten yhdisteiden myrkyttömät suolat, joissa  $R^1$  tarkoittaa vetyatomia. Sanonnoilla "myrkyttömät suolat" tarkoitetaan suoloja, joiden kationit ovat suhteellisen vaarattomia eläinorganismeille käytettyinä terapeuttisina annoksina, niin että keksinnön kantayhdisteen arvokkaat farmakologiset ominaisuudet eivät mene pilalle näiden kationien aiheuttamien sivuvaikutusten johdosta. Suolat ovat edullisesti vesiliukoisia. Sopivia suoloja ovat alkalimetalli-, esim. natrium- tai kalium-, ja ammoniumsuolat, sekä farmaseuttisesti hyväksyttävät (so. myrkyttömät) amiinisuolat.

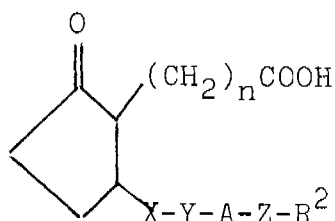
Keksinnön erään piirteen mukaisesti valmistetaan näitä yhdisteitä ja niiden suoloja kaavan I yhdisteistä soveltaen tunnettuja menetelmiä

estereiden valmistamiseksi hapoista, eettereiden tai estereiden valmistamiseksi alkoholeista tai suolojen valmistamiseksi hapoista. Samannalla "tunnettuja menetelmiä" tarkoitetaan tässä yhteydessä aikaisemmin käytettyjä tai kemiallisessa kirjallisuudessa selostettuja menetelmiä.

Kuten alan ammattimiehelle on itsestään selvää on keksinnön mukaisilla yhdisteillä vähintään neljä asymmetriakeskusta, joista ainakin kolme sijaitsee rengashiiliatomeissa 1, 2 ja 5 ja muut sivuketjussa  $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ ryhmässä. Näiden neljän asymmetriakeskuksen lisäksi voi muita asymmetriakeskuksia esiintyä ryhmissä A,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$ . Asymmetriakeskusten läsnäolo johtaa, kuten hyvin tiedetään, isomerismiin. Kaikilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kuitenkin sellainen konfiguraatio, että rengashiiliatomeihin asemissa 1 ja 2 sitoutuneet sivuketjut ovat trans-asemassa toisiinsa nähden. Keksinnön piiriin kuuluvat näin ollen kaikki kaavan I isomeerit ja näiden seokset sekä yllä mainittujen samantapaisten yhdisteiden isomeerit, joissa  $\text{R}^1$  on alkyyli tai  $\text{R}^3$  on alkyyli tai asyyli sekä näiden seokset, joissa nämä sivuketjut ovat sitoutuneet rengashiiliatomeihin asemissa 1 ja 2 trans-konfiguraatiossa.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja, kun  $\text{R}^1$  tarkoittaa vetyatomia, niiden myrkyttömällä suoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, esim. sellaisia ominaisuuksia jotka ovat tyypillisiä prostaglandiineina tunnettujen luonnontuotteiden samantapaisille sarjoille, esim. keuhkoputkea laajentava, vatsahappoerityksen inhiboiva, vatsahaavoja parantava, kohdun supistumista stimuloiva ja erityisesti luteiinia liuottava vaikutus.

Keksinnön erään piirteen mukaisesti valmistetaan kaavan I yhdisteitä pelkistämällä yhdisteitä, joilla on kaava:



II

jossa  $\text{R}^2$ , n, A, X ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja Y tarkoittaa karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmää.

Halutun transformaation reaktio-olosuhteet voidaan valita soveltamalla

tai käyttämällä tunnettuja periaatteita. Siten

(a) valmistetaan kaavan I yhdisteitä, joissa X tarkoittaa etyleeni-ryhmää pelkistämällä kaavan II yhdisteitä sellaisissa olosuhteissa ja aineilla, jotka kykenevät pelkistämään karbonyyliryhmät hydroksimetyleeniryhmiksi ja minkä tahansa läsnä olevan trans-vinyleeniryhmän etyleeniryhmiksi. Pelkistäminen suoritetaan edullisesti hydraamalla hydrauskatalysaattorin, esim. Raney-nikkelin tai palladiumin hiilellä läsnäollessa, inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, esim. alhaisen alkanolin, kuten etanolin läsnäollessa, edullisesti korotetussa paineessa, esim. noin 2-15 kg per  $\text{cm}^2$ :n vetypaineessa.

(b) Kaavan I yhdisteitä, joissa X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää, voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan II yhdisteitä, joissa X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää ja Y tarkoittaa karbonyyliryhmää, käyttäen aineita ja olosuhteita, jotka kykenevät pelkistämään karbonyyliryhmät hydroksimetyleeniryhmiksi vaikuttamatta hiili-hiili-kaksoissidoksiin. Pelkistys suoritetaan edullisesti metalliboorihydridillä (esim. natriumboorihydridillä tai kaliumboorihydridillä), tavallisesti vesipitoisessa ja/tai alkoholipitoisessa väliaineessa ja lämpötilassa välillä  $-40$  ja  $+30^\circ\text{C}$ , edullisesti välillä  $-5$  ja  $+15^\circ\text{C}$ , mahdollisesti emäksen, esim. alkalimetallihydroksidin (kuten vesipitoinen natriumhydroksidi tai vesipitoinen kaliumhydroksidi) läsnäollessa tai, erityisesti kun kaliumboorihydridiä käytetään, vesipitoisissa tai vesi-alkoholipitoisissa olosuhteissa puskuroituna pH-arvoon 7-9, esim. pH-arvossa 8 (esim. lisäämällä sitruunahapon vesiliuosta). Pelkistys suoritetaan vaihtoehtoisesti reaktiona aluminiumisopropoksidin kanssa isopropanolin läsnäollessa, edullisesti liuotinväliaineena, korotetussa lämpötilassa, edullisesti reaktioseoksen palautuskiehutuslämpötilassa.

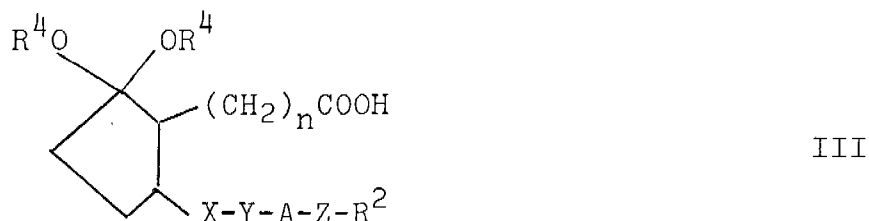
Kuten alan ammattimiehelle on itsestään selvää, voidaan keksinnön mukaisten yhdisteiden isomeeriset muodot, jotka johtuvat edellä mainituista asymmetriakeskuksista, erottaa soveltamalla tai käyttämällä tunnettuja menetelmiä, esim. diastereoisomeeriset muodot voidaan erottaa kromatografoimalla käyttäen selektiivistä adsorptiota liuoksesta tai höyryfaasista sopiville adsorbenteille.

Samoin voidaan alla selostettuja välituotteiden diastereoisomeerisia muotoja erottaa soveltamalla tai käyttämällä tunnettuja menetelmiä.

On lisäksi ymmärrettävää, että yllä selostetuissa pelkistysolosuhteis-

sa saadaan kaavan I diastereoisomeerien seoksia, jossa 5-asemassa oleva hydroksiryhmä on  $\alpha$ - tai  $\beta$ -konfiguraatiossa. Käyttäen pelkistysaineena sopivasti estynyttä booriyhdistettä voidaan reaktio suorittaa stereoselektiivisesti. Käyttämällä esim. litiumtri-s-butyyliboorihydridiä (tunnetaan myös tavaramerkillä "L-selectride") liitetään 5-hydroksiryhmä cis-konfiguraatioon 1-asemassa olevan sivuketjun. Pelkistys käyttäen litiumtri-s-butyyliboorihydridiä suoritetaan tavallisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa (esim. tetrahydrofuraanissa), edullisesti välillä  $-80$  ja  $-50^{\circ}\text{C}$ , jota seuraa reaktioseoksen käsittely vesipitoisella alkalilla (esim. natriumhydroksidin vesiliuoksella) ja vetyperoksidin vesiliuoksella.

Kaavan II yhdisteitä voidaan valmistaa hydrolysoimalla yhdisteitä, joilla on kaava:

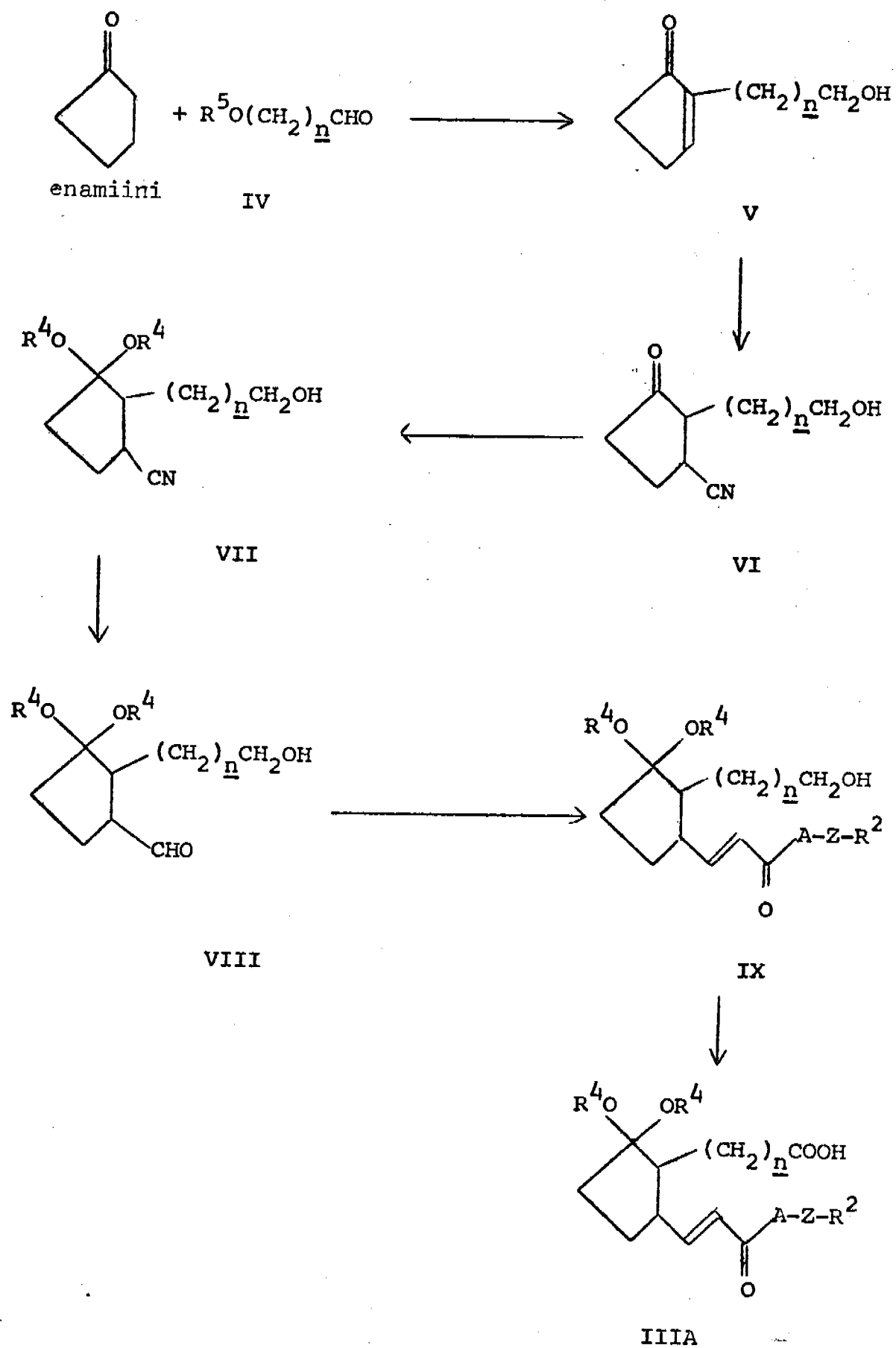


(jossa  $R^2$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A$  ja  $Z$  tarkoittavat samaa kuin yllä ja symbolit  $R^4$  tarkoittavat identtisiä alkyyliryhmiä tai muodostavat yhdessä etyleenisidoksen, joka on substituoimaton tai substituoitu kuhunkin hiiliatomiin identtisillä alkyyliryhmillä, jolloin symbolit  $R^4$  edullisesti yhdessä tarkoittavat substituoimatonta etyleenisidosta) käyttämällä tai soveltamalla sinänsä tunnettuja menetelmiä ketaaliryhmän muuttamiseksi ketoniryhmäksi vaikuttamatta muuhun molekyyliin.

Hydrolyysi suoritetaan tavallisesti happamissa olosuhteissa, esim. reaktiona laimean epäorgaanisen hapon, esim. laimean suolahapon kanssa, edullisesti yli huoneen lämpötilassa, esim.  $50-70^{\circ}\text{C}$ :ssa tai orgaanisella hapolla veden läsnäollessa, esim. vesipitoisessa etikkahapossa, esim. 60-80 %:sessa tilavuus/tilavuus vesipitoisessa etikkahapossa tai p-tolueenisulfonihapolla asetonissa, jossa on pieni määrä vettä, edullisesti  $5-100^{\circ}\text{C}$ :ssa, erityisesti  $15-30^{\circ}\text{C}$ :ssa. Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan III ketaali saattaa reagoimaan kaavan II ketoniksi saattamalla se alttiiksi kromatografialle, edullisesti käyttäen eluoimisainetta, joka sisältää orgaanista happoa, esim. jääetikkaa, happoa tai muurahaishappoa. Tällä tavoin puhdistus suoritetaan samanaikaisesti hydrolyysin kanssa.

Kaavan III yhdisteitä, joissa X ja Y eivät samanaikaisesti tarkoita trans-vinyleeniryhmää tai karbonyyliryhmää ( $R^2$ ,  $R^4$ , n, A, X, Y ja Z tarkoittavat muuten samaa kuin yllä) voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan III yhdisteitä, joissa X ja Y eivät samanaikaisesti tarkoita etyleeniryhmää tai hydroksimetyleeniryhmää (jossa  $R^2$ ,  $R^4$ , n, A, X, Y ja Z muuten tarkoittavat samaa kuin yllä) soveltamalla tai käyttämällä sinänsä tunnettuja menetelmiä kaavan II yhdisteiden pelkistämiseksi kaavan I yhdisteiksi. Rodiumia puuhillellä voidaan käyttää hydrauskatalyysaattorina menetelmässä (a) kaavan III yhdisteiden valmistamiseksi joissa Y on karbonyyliryhmä ( $R^2$ ,  $R^4$ , n, A, X ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä).

Kaavan III yhdisteitä, joissa X tarkoittaa trans-vinyleeniryhmää ja Y tarkoittaa karbonyyliryhmää (tästä lähtien "kaavan IIIa yhdisteitä") voidaan valmistaa käyttäen alla olevaa reaktiosarjaa:



joissa  $R^5$  tarkoittaa vetyatomia tai sopivaa happolabiilia ryhmää,  $R^2$ ,  $R^4$ , n, A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja kaksoissidos kaavojen IX ja IIIC sivuketjussa on trans. Sopivia  $R^5$ :llä merkittyjä happolabiileja-ryhmiä ovat sellaiset, jotka on helposti poistettavissa happohydrolyysillä aiheuttamatta sivureaktioita, esim. 2-tetrahydropyranyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu esim. vähintään yhdellä alhaisella alkyyliryhmällä.

Kaavan IV aldehydin sekä syklopentanonin enamiinin (esim. morfoliini-enamiinin) saattaminen reagoimaan kaavan V alkoholiksi suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyissä (kuten bentseenissä) poistaen jatkuvasti vettä, edullisesti  $60-120^{\circ}\text{C}$ :ssa, jota seuraa hydrolyysi vesipitoisissa happamissa olosuhteissa (esim. suolahapolla), edullisesti ympäristön lämpötilassa ja kuumentaen sen jälkeen hapon kanssa, esim. väkevöidyn suolahapon kanssa), edullisesti noin  $100^{\circ}\text{C}$ :ssa ja edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa (esim. butanolissa) kaksoissidoksen saattamiseksi siirtymään eksosyklisestä endosykliseen asemaan.

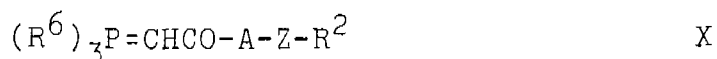
Kaavan V alkoholit saatetaan reagoimaan vetysyanidin lähteen kanssa (esim. asetonisyanohydriinin kanssa) edullisesti emäksen läsnäollessa, esim. alkalimetallikarbonaatin (kuten natriumkarbonaatin) läsnäollessa, vesipitoisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten vesipitoisessa alhaisessa alkanolissa (esim. vesipitoisessa metaolissa), edullisesti  $50-110^{\circ}\text{C}$ :ssa ja edullisesti käytetyn liuottimen palautuskiehunta- $50-110^{\circ}\text{C}$ :tilassa kaavan VI ketonitriilien aikaansaamiseksi.

Yleisen kaavan VII ketaaleja valmistetaan kaavan VI ketonitriileistä soveltamalla tai käyttämällä tunnettuja menetelmiä ketaalien valmistamiseksi ketoneista, esim. saattamalla kaavan VI yhdiste reagoimaan sopivan alkoholin tai diolin kanssa happaman katalysaattorin, esim. p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa poistaen jatkuvasti vettä. Reaktio suoritetaan edullisesti inertin orgaanisen liuottimen, esim. aromaattisen hiilivedyn (kuten bentseenin) läsnäollessa korotetussa lämpötilassa poistaen jatkuvasti vettä Dean ja Stark-laitteella.

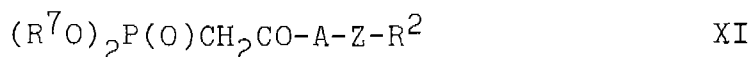
Kaavan VII ketaaleja pelkistetään inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. alhaisessa dialkyylieetterissä (kuten dietyylieetterissä), edullisesti lämpötilassa välillä  $-80$  ja  $+30^{\circ}\text{C}$  kaavan VIII yhdisteiksi tunnetuilla kompleksimetallipelkistysaineilla, edullisesti dialkyylialuminiumhydridillä (kuten di-isobutyylialuminiumhydridillä) inertis-

sä orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiillivedyssä (kuten bentseenissä).

Kaavan IX yhdisteitä valmistetaan saattamalla kaavan VIII yhdisteitä reagoimaan joko yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava:



(jossa  $R^2$ , A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja  $R^6$  tarkoittaa alkyyli ryhmää tai fenyyli-ryhmää, joka on substituoimaton tai substituoitu alkyyli-ryhmällä, ja edullisesti fenyyli- tai n-butyyliryhmää), edullisesti inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa ja edullisesti lämpötilassa 20-100°C, esim. tetrahydrofuraanin läsnäollessa liuottimena reaktioseoksen palautuskiehumälämpötilassa tai heksametyyli-fosfotriamidin läsnäollessa liuottimena 95-100°C:ssa, mahdollisesti inertissä atmosfäärissä (esim. typpi-atmosfäärissä) tai yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava:



(jossa  $R^2$ , A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä ja  $R^7$  tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, edullisesti metyyliiryhmää) voimakkaan emäksen, esim. natriumhydridin läsnäollessa, edullisesti inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, esim. eetterin (kuten tetrahydrofuraanin) läsnäollessa, edullisesti huoneen lämpötilassa tai sen läheisyydessä ja mahdollisesti inertissä atmosfäärissä (esim. typpi-atmofäärissä).

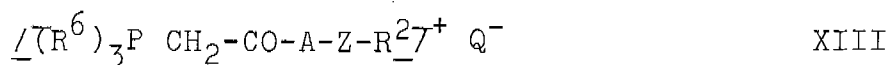
Kaavan IX yhdisteet hapetetaan sen jälkeen edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa aineella, jonka tiedetään muuttavan pääteasemassa oleva hydroksimetyyli karboksiksi vaikuttamatta hiili-hiilikaksoissidoksiin tai ryhmään  $-C(OR^4)_2-$  (esim. kromitrioksidilla ja rikkihapolla dimetyyliformamidissa edullisesti lämpötilassa välillä  $-5$  ja  $+10^{\circ}C$ ) kaavan IIIa yhdisteiden aikaansaamiseksi.

Kaavan IX yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla tai käyttämällä tunnettuja menetelmiä, esim. saattamalla yleisen kaavan:



(jossa  $R^2$ , A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja Q tarkoittaa bromia tai klooria) ja sopiva trialkyyli- tai trifenyylifosfiini reagoimaan keskenään sopivassa orgaanisessa liuottimessa (kuten kloroformissa)

typpi-atmosfäärissä, edullisesti vedettömissä olosuhteissa ja lämpötilassa 20-100°C ja edullisesti reaktioseoksen palautuskiehunta-lämpötilassa, minkä jälkeen saatu 2-oksoalkyyli-fosfoniumhalidi, jolla on kaava:



(jossa R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, A, Z ja Q tarkoittavat samaa kuin yllä) saatetaan reagoimaan emäksen (esim. vesipitoisen natriumkarbonaatin tai etanolisen natriumetoksidin) kanssa ympäristön lämpötilassa.

Kaavan XI yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla tai käyttämällä tunnettuja menetelmiä, esim. käsittelemällä yleisen kaavan:



(jossa R<sup>7</sup> tarkoittaa samaa kuin yllä) reagoimaan butyyllitiumin kanssa alhaisessa lämpötilassa, esim. lämpötilassa välillä -45 ja -60°C ja inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanin ja heksaanin seoksessa, edullisesti inertissä atmosfäärissä (esim. työssä) ja vedettömissä olosuhteissa, minkä jälkeen saatu seos, joka sisältää yhdisteen, jolla on kaava:



(jossa R<sup>7</sup> tarkoittaa samaa kuin yllä) käsitellään yhdisteellä, jolla on yleinen kaava:



(jossa R<sup>2</sup>, A ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja R<sup>8</sup> tarkoittaa alkyyli-, edullisesti etyyli-ryhmää) lämpötilassa, joka alussa on välillä -70 ja -55°C ja joka sen jälkeen nousee huoneen lämpötilaan.

Kaavojen XII, XIV ja XVI yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla tai käyttämällä tunnettuja menetelmiä.

Keksinnön erään piirteen mukaisesti valmistetaan kaavan I yhdisteitä, joissa R<sup>1</sup> tarkoittaa alkyyli-ryhmää, jossa on 1-12 hiiliatomia, vastaavista kaavan I hapoista, joissa R<sup>1</sup> tarkoittaa vetyatomia) menetelmillä, jotka tunnetaan happojen esteröimiseksi, esim. saattamalla happo reagoimaan sopivan alkoholin kanssa, jonka ylimäärää voidaan käyttää liuotinväliaineena, epäorgaanisen hapon, esim. suolahapon tai rikkihapon läsnäollessa, edullisesti 50-110°C:ssa ja edullisesti

reaktioseoksen palautuskiehunta-tilassa, tai sopivan diatsoalkaalin kanssa inertissä orgaanisessa liuotinväliaineessa, edullisesti dialkyylietterissä (kuten dietyylietterissä), edullisesti ympäristön lämpötilassa.

Kaavan I yhdisteitä, joissa  $R^3$  tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, valmistetaan keksinnön mukaisesti vastaavista kaavan I alkoholeista, (joissa  $R^3$  tarkoittaa vetyatomia) sinänsä tunnetuilla menetelmillä alkoholien esteröimiseksi. Siten alkoholit voidaan eetteröidä saattamalla ne reagoimaan kaavan  $R^3W$  mukaisen yhdisteen kanssa (jossa  $R^3$  tarkoittaa suoraa tai haarautunutta 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää ja  $W$  tarkoittaa reaktiivisen esterin happotähdetä, esim. bromi-, kloori- tai jodiatomia tai sulfaatti- tai sulfaattiryhmää), mahdollisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyssä (kuten bentseenissä) alkalimetallitai maa-alkalimetallihydridin (esim. natriumhydridin) läsnäollessa, edullisesti 50-150°C:ssa. Vaihtoehtoisesti voidaan alkoholit eetteröidä saattamalla ne reagoimaan diatsoalkaalin kanssa, joilla on kaava  $R^3N_2$  (jossa  $R^3$  tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkylideeniryhmää) ja Lewis-hapon (kuten booritrifluoridin) kanssa inertissä orgaanisessa liuotinväliaineessa, esim. dialkyylietterissä (kuten dietyylietterissä) ja edullisesti lämpötilassa välillä -50 ja -20°C.

Kaavan I yhdisteitä, joissa  $R^3$  tarkoittaa karboksyyliasyyliryhmää, valmistetaan keksinnön mukaisesti kaavan I vastaavista alkoholeista (josissa  $R^3$  tarkoittaa vetyatomia) sinänsä tunnetuilla menetelmillä alkoholien asyloimiseksi. Alkoholit voidaan siten asyloida esim. saattamalla ne reagoimaan sopivan happoanhydridin kanssa, edullisesti emäksen, kuten pyridiinin läsnäollessa, edullisesti ympäristön lämpötilassa ja mahdollisesti inertin orgaanisen liuottimen, kuten aromaattisen hiilivedyn (esim. bentseenin) läsnäollessa.

Kaavan I happojen myrkyttömiä suoloja voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esim. saattamalla kaavan I hapon stökiometriisiä määriä (jossa  $R^1$  tarkoittaa vetyatomia) reagoimaan sopivan emäksen, esim. alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin, ammoniumhydroksidin, ammoniakkin tai amiinin kanssa sopivassa liuottimessa, joka on edullisesti vesi valmistettaessa alkalimetallisuoloja ja vesi tai isopropanoli amiinisuolojen tapauksessa. Suolat voidaan erottaa lyofilisoidamalla liuos tai, siinä tapauksessa että ne ovat riittävän liukenemat-

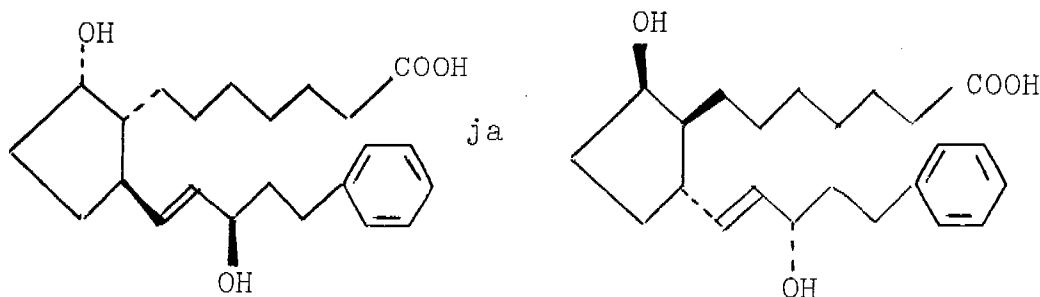
tomia reaktioväliaineeseen, suodattamalla, mikäli tarpeen liuottimen osan poistamisen jälkeen.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla.

#### Esimerkki 1

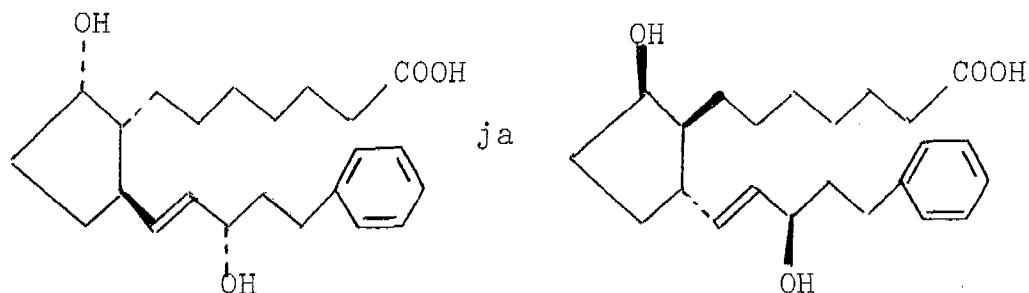
(i) 7- $\overline{2}$ -hydroksi-5-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)syklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihapot

Liuosta, jossa oli 7- $\overline{5}$ -(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-okso-syklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihappoa  $\overline{63}$  mg; ainesosa 1c, valmistettu alla olevassa esimerkissä 1 (ii) selostetulla tavalla $\overline{7}$  vedettömässä tetrahydrofuraanissa (1,0 ml) lisättiin litiumtri-s-butyyliboorihydridin (64 mg) sekoitettuun liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (0,34 ml)  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa kuivassa typpi-atmosfäärissä. Liuosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 min ja sen jälkeen ympäristön lämpötilassa 3 tuntia. Sen jälkeen seos hydrolysoitiin ja hapetettiin lisäämällä natriumhydroksidin vesiliuosta (3-n; 0,25 ml) ja vetyperoksidin vesiliuosta (0,16 ml, 100 tilavuutta), jäähdytettiin ulkopuolisella jäähauteella ja sekoitettiin sen jälkeen tunnin ajan. Dietyylieetteripesun jälkeen hapotettiin vesiliuos pH-arvoon 1 laimealla suolahapolla (2-n) ja seos uutettiin dietyylieetterillä. Tämä eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihduutettiin pieneen tilavuuteen. Saadut valkoiset hiutaleet poistettiin suodattamalla, jolloin saatiin 7- $\overline{2}$ -hydroksi-5-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)-syklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihappoa (30 mg, "ainesosa 1a"), sp.  $125-126^{\circ}\text{C}$ .  $\overline{7}$ Alkuaineanalyysi: C 73,8, H 9,4 %.  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$  edellyttää C 73,8, H 9,15 %. N.M.R. (suurin piirtein 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singletti arvossa 7,22  $\delta$ , multiplettejä arvoissa 5,6-5,4 $\delta$ , 4,4-3,8 $\delta$ , 3,0-1,7 $\delta$ , 1,38 $\delta$  $\overline{7}$ . Tämä aine on luultavasti seuraavien isomeerien seos



Menettelemällä samalla tavalla, mutta käyttämällä lähtöaineena 7- $\overline{5}$ -(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-okso-syklopentyyli $\overline{7}$ heptaanihappoa  $\overline{7}$ ainesosa 1d, valmistettu alla olevan esimerkin 1 (ii) mukai-

sesti<sub>7</sub> ja puhdistamalla tuote ohutkerroskromatografialla käyttäen etyyliasetaatin, sykloheksaanin ja 90 %:sen muurahaishapon seosta (200:200:5 tilavuutta) eluanttina, valmistettiin 7-/<sub>2</sub>-hydroksi-5-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)syklopentyyli<sub>7</sub>heptaanihappoa ("äinēs-osa 1b"). Alkuaineanalyysi: C 73,4, H 9,5 %. Tämä aine on luultavasti seuraavien isomeerien seos

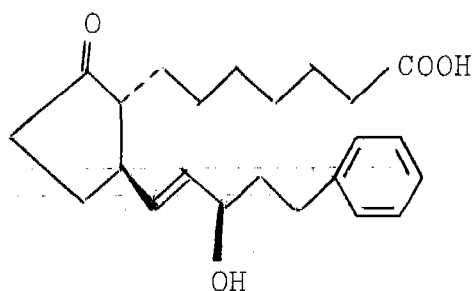


(ii) 7-/<sub>5</sub>-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli<sub>7</sub>heptaanihapot

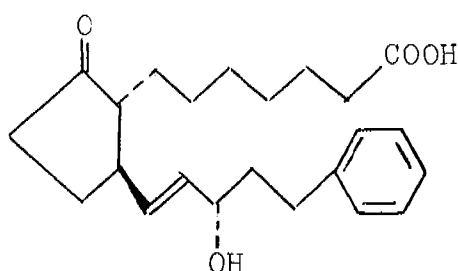
Liuosta, jossa oli 7-{1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro/<sub>4,4</sub>non-6-yyli}heptaanihappoa /<sub>1,0</sub> g, valmistettu alla olevan esimerkin 1 (iii) mukaisesti<sub>7</sub> etikkahapossa (10 ml) ja vedessä (5 ml), pidettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia ja haihdutettiin sen jälkeen tyhjössä lämpötilassa alle 50°C. Jäännös liuotettiin dietyyli-eetteriin ja eetteriliuos pestiin vedellä ja uutettiin sen jälkeen natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2-n). Tämä liuos hapotettiin pH-arvoon 3 lisäämällä laimeaa suolahappoa (2-n) ja kyllästettiin sen jälkeen natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin raakaa 7-/<sub>5</sub>-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-oksosyklopentyyli<sub>7</sub>heptaanihappoa (0,8 g), ( $\nu_{\text{maks}}$  975  $\text{cm}^{-1}$ , 1700  $\text{cm}^{-1}$ , 1720  $\text{cm}^{-1}$ ), diastereoisomeerien seoksena öljyn muodossa.

Seos puhdistettiin ja erotettiin osittain diastereoisomeeriainesosiinsa preparatiivisella ohutkerroskromatografialla piigeeilillä käyttäen etyyliasetaatin, sykloheksaanin ja 90 %:sen muurahaishapon seosta (200:200:5 tilavuutta) eluoimisaineena, eluoiden kumpikin levy kahdesti.

Analogisesti tunnettujen prostaglandiinien kanssa oletetaan lähteestä ("ainesosa 1c") kauimpana oleva aine (126 mg) alla olevan isomeerin



ja sen enantiomeerin 1:1-seokseksi kun taas alkuperää ("ainesosa 1d") lähempänä olevan aineen (112 mg) oletetaan olevan isomeerin



ja sen enantiomeerin 1:1-seos.

(iii) 7-(1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro-  
[4,4]non-6-yyli}heptaanihappo

*6 kpl - mkl  
6 kpl - mkl  
6 kpl - mkl*

Liuosta, jossa oli 7-(1,4-dioksa-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-spiro-[4,4]non-6-yyli}heptaanihappoa 1,0 g, valmistettu alla olevan esimerkin 1 (iv) mukaisesti 7 metanolissa (10 ml), lisättiin natrium-sitraatin vesiliuokseen (160 ml, 2 % p/t) ja jäädytettiin -5°C:een. Lisättiin kaliumboorihydridiä (3,2 g) annoksittain ja sekoittaen 30 minuutin ajan, pitäen lämpötila -5°C:ssa ja pH arvossa 8 lisäämällä pieniä määriä sirtuunahapon vesiliuosta (10 % p/t). Liuosta sekoitettiin 2 tuntia lämpötilassa välillä -5 ja 0°C pH-arvossa 8, asetonia (25 ml) lisättiin ja sen jälkeen lisättiin vielä sitruunahapon vesiliuosta kunnes liuos oli saavuttanut pH-arvon 4. Seos kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä, kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihduutettiin, jolloin saatiin 7-(1,4-dioksa-7-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro-[4,4]non-6-yyli}heptaanihappoa (0,8 g) keltaisen öljyn muodossa, ( $\nu_{\text{maks}}$  955  $\text{cm}^{-1}$ , 975  $\text{cm}^{-1}$ , 1700  $\text{cm}^{-1}$ , 3400  $\text{cm}^{-1}$ ).

(iv) 7-(1,4-dioksa-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro-[4,4]-  
non-6-yyli}heptaanihappo

*6 kpl - mkl  
6 kpl - mkl*

Vedetöntä kromitrioksidia (4,4 g) lisättiin annoksittain sekoittaen liuoksia, jossa oli 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-1,4-dioksaspiro-[4,4]nonaania 3,85 g, valmistettu alla olevan

esimerkin 1(v) mukaisesti 7 vedettömässä dimetyyliformamidissa (60 ml) lämpötilassa alle 10°C. Liuosta, jossa oli väkevöityä rikkihappoa (1,4 ml) dimetyyliformamidissa (60 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin alle 10°C:ssa tunnin ajan. Dietyylieetteriä (200 ml) lisättiin sen jälkeen ja sen jälkeen vettä (100 ml), ja eetterikerros erotettiin ja uutettiin sitten natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2-n). Saatu vesiliuos hapotettiin pH-arvoon 4 lisäämällä laimeaa suolahappoa (2-n) ja kyllästettiin sen jälkeen natriumkloridilla ja uutettiin dietyylieetterillä. Saatu eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7-{1,4-dioksa-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)spiro/4,47non-6-yyli}-heptaanihappoa (2,0 g), keltaisen öljyn muodossa. ( $v_{\text{maks}}$  950  $\text{cm}^{-1}$ , 990  $\text{cm}^{-1}$ , 1620  $\text{cm}^{-1}$ , 1665  $\text{cm}^{-1}$ , 1700  $\text{cm}^{-1}$ ). Tätä ainetta käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman että tarvittiin lisäpuhdistusta.

(v) 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-1,4-dioksaspiro/4,47nonaani

Dimetyyli-2-okso-4-fenyylibutyylifosfonaatin 2,5 g, valmistettu alla olevassa esimerkissä 1 (vii) esitetyllä tavalla 7 liuosta vedettömässä tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisättiin natriumhydridin sekoitettuun suspensioon (0,24 g) tetrahydrofuraanissa (20 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpiatmosfäärissä 24 tuntia, käsiteltiin tipotain liuoksella, jossa oli 7-formyyli-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro/4,47nonaania 2,7 g, valmistettu alla olevassa esimerkissä 1 (vi) selostetulla tavalla 7 tetrahydrofuraanissa (30 ml) ja sekoitettiin vielä 2 tuntia typpiatmosfäärissä. Seos hapotettiin pH-arvoon 4 lisäämällä jääetikkahappoa, liuottimet poistettiin tyhjöissä ja jäänös uutettiin dietyylieetterillä. Eetteriliuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (10 % p/t) ja sen jälkeen vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuoksen haihdutus antoi 6-(7-hydroksiheptyyli)-7-(3-okso-5-fenyylipent-1-enyyli)-1,4-dioksaspiro/4,47nonaania (3,9 g), keltaisen öljyn muodossa, ( $v_{\text{maks}}$  955  $\text{cm}^{-1}$ , 990  $\text{cm}^{-1}$ , 1625  $\text{cm}^{-1}$ , 1665  $\text{cm}^{-1}$ , 1690  $\text{cm}^{-1}$ ).

(vi) 7-formyyli-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro/4,47nonaani

(a) 2-(7-hydroksiheptyyli)syklopent-2-en-1-onin valmistus

Seosta, jossa oli 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptanaalia (22 g) ja 1-morfolinosyklopenteeniä, so. syklopentanonin morfoliinienamiinia (21,4 g) bentseenissä (25 ml), kuumennettiin palautuskiehuttaen 12 tuntia typpiatmosfäärissä ja vapautunutta vettä poistettiin jatkuvasti

Dean ja Stark-laitteella. Bentseeniä (10 ml) ja sen jälkeen tipottain 18 %:sta suolahappoa (28 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 2 tuntia. Orgaaninen kerros erotettiin ja haihdutettiin. Väkevöityä suolahappoa (72 ml) ja butanolia (300 ml) lisättiin jäännökseen. Seosta kuumennettiin 100°C:ssa tunnin ajan ja sen jälkeen liuos väkevöitiin öljyksi. Dietyylieetteriä lisättiin ja eetteriliuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sen jälkeen vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2-(7-hydroksiheptyyli)-syklopent-2-en-1-onia (11,7 g), kp. 125-170°C/0,15 mm Hg,  $n_D^{25}$  1,490,  $v_{maks}$  228 m<sub>u</sub> (etanoli).

Yllä olevassa menetelmässä lähtöaineena käytetty 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptanaali valmistettiin seuraavalla tavalla:

3,4-dihydro-2H-pyraania (272 g) lisättiin tipottain 40°C:ssa sekoittaen seokseen, jossa oli 7-hydroksiheptaaninitriiliä (284 g) ja väkevöityä suolahappoa (10 tippaa). Lämpötilan annettiin nousta 65°C:een ja pidettiin tässä lämpötilassa tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin ja bentseeniä (500 ml) lisättiin. Liuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sen jälkeen vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptaaninitriiliä (411 g), kp. 100-130°C/0,1 mm Hg,  $n_D^{25}$  1,455.

Di-isobutyyli-aluminiumhydridin (19,4 g) liuosta bentseenissä (50 ml) lisättiin tipottain 10°C:ssa 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptaaninitriiliin (20,6 g) sekoitettuun liuokseen kuivassa dietyylieetterissä (200 ml). Liuosta sekoitettiin 10°C:ssa 30 min ja lisättiin sen jälkeen 2-n rikkihapon vesiliuokseen (300 ml) 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin 30°C:ssa 30 min ja kyllästettiin sen jälkeen natriumkloridilla ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin dietyylieetterillä ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sen jälkeen natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7-(2-tetrahydropyranyylioksi)heptanaalia (12,7 g), kp. 78-106°C/0,1 mm Hg,  $n_D^{25}$  1,456.

(b) 2-(7-hydroksiheptyyli)-3-oksosyklopentaanikarbonitriiliin valmistus

---

Seosta, jossa oli 2-(7-hydroksiheptyyli)syklopent-2-en-1-onia (17 g), asetonisyanohydriiniä (8,5 g), 6 %:sta natriumkarbonaatin vesiliuosta (8 ml) ja metanolia (50 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia. Metanoli poistettiin tyhjössä, vettä (100 ml) lisättiin ja seos uutettiin dietyylieetterillä ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2-(7-hydroksiheptyyli)-3-oksosyklopentaanikarbonitriiliä (13,3 g), kp. 144-182°C/0,15 mm Hg,  $n_D^{25}$  1,4795.

(c) 7-syano-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro[4,4]nonaanin valmistus

2-(7-hydroksiheptyyli)-3-oksosyklopentaanikarbonitriiliä (20 g), etyleeniglykolin (5,6 g), p-tolueenisulfonihapon (1 g) ja bentseenin (160 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 210 min poistaen jatkuvasti vettä. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan, vedetöntä natriumkarbonaattia lisättiin ja suodatuksen jälkeen natriumkarbonaattikerroksen jälkeen poistettiin liuotin alennetussa paineessa. Jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7-syano-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro[4,4]nonaania (19,3 g), kp. 166-182°C/0,1 mm Hg. Tätä ainetta käytettiin lähtöaineena seuraavassa vaiheessa, jolloin tislattiin uudestaan alikvootti kiehumispisteeseen 177-179°C/0,1 mm Hg alkuaineanalyysiä varten:

Saatiin: C 67,1, H 9,2, N 4,89 %  
 $C_{15}H_{25}NO_3$  edellyttää: C 67,37, H 9,42, N 5,24 %.

(d) 7-formyyli-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro[4,4]nonaanin valmistus

Di-isobutyylialumiumhydridin (53 g) liuosta kuivassa bentseenissä (145 ml) lisättiin nopeasti sekoittaen liuokseen, jossa oli 7-syano-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro[4,4]nonaania (43,2 g) kuivassa dietyylieetterissä (432 ml) lämpötilassa 10-15°C. Sekoitusta ympäristön lämpötilassa jatkettiin 90 min ajan ja seos lisättiin 2-n etkka-hapon vesiliuokseen (1 litra) lämpötilassa alle 15°C. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesikerros uutettiin dietyylieetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivatettiin natriumsulfaattilla, liuottimet poistettiin tyhjössä ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7-formyyli-6-(7-hydroksiheptyyli)-1,4-dioksaspiro[4,4]nonaania (25,3 g), kp. 164-200°C/0,05 mm Hg,  $\nu_{maks}$  1710  $cm^{-1}$ , 2700  $cm^{-1}$  (nestefilmi).

(vii) Dimetyyli-2-okso-4-fenyylibutyylifosfonaatti

Liuosta, jossa oli butyyllitiumia (9,6 g) heksaanissa (97 ml) ja vedettömässä dietyylieetterissä (160 ml), lisättiin 20 min ajan dimetyylimetyyli-fosfonaatin (18,6 g) sekoitettuun liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (80 ml)  $-50^{\circ}\text{C}$ :ssa typpi-atmosfäärissä. Liuosta sekoitettiin vielä 15 min  $-60^{\circ}\text{C}$ :ssa ja sen jälkeen etyyli- $\beta$ -fenyylipropionaatin (13,4 g) liuosta vedettömässä tetrahydrofuraanissa (60 ml) lisättiin 10 min aikana  $-60^{\circ}\text{C}$ :ssa. Tätä liuosta sekoitettiin  $-60^{\circ}\text{C}$ :ssa 90 minuutin ajan ja sen jälkeen ympäristön lämpötilassa 150 min. Sen jälkeen lisättiin jäätikkähappoa (14,2 ml) ja liuottimet poistettiin haihduttaen. Vettä (75 ml) lisättiin gelatiinimaiseen jäännökseen ja sen jälkeen seos uutettiin dietyylieetterillä. Eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja eetteri poistettiin sitten tyhjössä.

Jäännös tislattiin jolloin saatiin dimetyyli-2-okso-4-fenyylibutyylifosfonaattia (10,7 g) värittömän öljyn muodossa, kp.  $155-158^{\circ}\text{C}/0,1\text{ mm Hg}$ . (Alakuaineanalyysi: C 56,4, H 6,9, P, 11,8 %.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{P}$  edellyttää: C 56,25, H 6,7, P 12,1 %.  $\nu_{\text{maks}}$   $835\text{ cm}^{-1}$ ,  $1035\text{ cm}^{-1}$ ,  $1180\text{ cm}^{-1}$ ,  $1260\text{ cm}^{-1}$ ,  $1455\text{ cm}^{-1}$ ,  $1710\text{ cm}^{-1}$ ).

Menettelemällä samalla tavalla kuin yllä on selostettu, esimerkiksi yllä olevissa esimerkeissä, valmistettiin seuraavia kaavan I yhdisteitä ja sentapaisia yhdisteitä, joissa  $\text{R}^1$  ja/tai  $\text{R}^3$  tarkoittavat muuta kuin vetyä.

7-2-hydroksi-5-(3-hydroksi-3-fenyylipropyyli)syklopentyyliheptaani-hapon diastereoisomeerien seos, jossa 2-hydroksiryhmä on cis-syklopentaanirenkaan karboksiheksyyli-ryhmään nähden  $\text{sp}$ .  $80-85^{\circ}\text{C}$ . Alkuaineanalyysi C 72,4, H 9,4 %,  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$  edellyttää C 72,4, H 9,3 %.  $\nu_{\text{maks}}$   $1700\text{ cm}^{-1}$ ,  $3400\text{ cm}^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen liuos deuterokloroformissa): siglettejä arvoissa 7,32 $\delta$  ja 5,24 $\delta$ , tripletejä arvoissa 4,64 $\delta$  ja 2,32 $\delta$  ( $J = 6,5$  kierrosta/sek), multipletteja arvoissa 4,18 $\delta$  ja 1,0-2,0 $\delta$ 7,

7-2-asetoksi-5-(3-asetoksi-3-fenyylipropyyli)syklopentyyliheptaani-hapon diastereoisomeerien seos, jossa 2-asetoksi-ryhmä on cis-syklopentaanirenkaan karboksiheksyyli-ryhmään nähden  $\text{sp}$ -alkuaineanalyysi: C 69,8, H 8,5 %,  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$  edellyttää C 69,4, H 8,4 %.  $\nu_{\text{maks}}$   $1240\text{ cm}^{-1}$ ,  $1705\text{ cm}^{-1}$ ,  $1725\text{ cm}^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 10,59 $\delta$ , 2,09 $\delta$  ja 2,03 $\delta$ , tripletejä arvoissa 5,74 $\delta$  ( $J = 6,5$  kierrosta/sek) ja 2,34 $\delta$  ( $J = 6,5$  kierrosta/-

sek), multiplettejä arvoissa 5,19δ ja 2,1-1,0δ7,  
 7-5-(3-asetoksi-3-fenyylipropyli)-2-hydroksisyyklopentyyli-7heptaani-  
 hapon diastereoisomeerien seos, jossa 2-hydroksiryhmä on cis syklo-  
 pentaanirenkaan karboksiheksyyli-ryhmään nähden /alkuaineanalyysi:  
 C 70,5, H 8,6 %,  $C_{23}H_{34}O_5$  edellyttää C 70,7, H 8,8 %.  $v_{maks}$  1240  $cm^{-1}$ ,  
 1700  $cm^{-1}$ , 3400  $cm^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloro-  
 formissa): singlettejä arvoissa 7,33δ, 5,84δ ja 2,07δ, tripletti  
 arvossa 5,75δ, multipletteja arvoissa 4,2δ ja 2,5-1,0δ7,  
 7-{5-3-asetoksi-3-(naft-2-yyli)propyyli-7-2-hydroksisyyklopentyyli}-  
 heptaanihapon diastereoisomeerien seos, jossa 2-hydroksiryhmä on cis  
 syklopentaanirenkaan karboksiheksyyli-ryhmään nähden /alkuaineanalyysi:  
 C 73,7, H 8,5 %,  $C_{27}H_{36}O_5$  edellyttää C 73,6, H 8,2 %.  $v_{maks}$  1235  $cm^{-1}$ ,  
 1700  $cm^{-1}$ , 1720  $cm^{-1}$ , 3400  $cm^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos  
 deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 5,2δ ja 2,1δ, tripletti  
 arvossa 5,9δ ( $J = 7$  kierrosta/sek), multipletteja arvoissa 7,3-8,1δ,  
 4,18δ, 1,0-3,0δ7,  
 7-5-(3-asetoksi-5-fenyylipent-1-enyyli)-2-hydroksisyyklopentyyli-7-  
 heptaanihapon diastereoisomeerien seos, jossa 2-hydroksiryhmä on cis  
 syklopentaanirenkaan karboksiheksyyli-ryhmään nähden /alkuaineanalyysi:  
 C 72,5, H 9,0 %,  $C_{25}H_{36}O_5$  edellyttää C 72,1, H 8,7 %.  $v_{maks}$  1240  $cm^{-1}$ ,  
 1700  $cm^{-1}$ , 1720  $cm^{-1}$ , 3400  $cm^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 7,2δ, 5,28δ, 2,05δ, multipletteja  
 arvoissa 5,4-5,7δ, 4,24δ, 1,0-3,0δ7,  
 undekyyli-7-2-hydroksi-5-(3-hydroksi-3-fenyylipropyli)-syklopentyyli-7heptanoaatin diastereoisomeerien seos, jossa 2-hydroksiryhmä on  
 syklopentaanirenkaan undekyylioksikarbonyyliheksyyli-ryhmään nähden  
 cis-asemassa /alkuaineanalyysi: C 76,9, H 10,9 %,  $C_{32}H_{54}O_4$  edellyttää  
 C 76,5, H 10,8 %.  $v_{maks}$  1715  $cm^{-1}$ , 3400  $cm^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen  
 liuos deuterokloroformissa): singletti arvossa 7,45δ, triplettejä  
 arvossa 4,70δ ( $J = 7$  kierrosta/sek), 4,13δ ( $J = 6,5$  kierrosta/sek),  
 2,0-2,5δ, ( $J = 6,5$  kierrosta /sek) ja 0,9δ, multiplettejä arvossa  
 1,0-2,2δ7;  
 15-epi-11-deoksi-18-fenyylidinorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enan-  
 tiomeerin 1:1-seos /sp. 99-101°C. Alkuaineanalyysi: C 74,0, H 9,4 %;  
 $C_{24}H_{36}O_4$  edellyttää C 74,2, H 9,3 %.  $v_{maks}$  980  $cm^{-1}$ , 1695  $cm^{-1}$ ,  
 3400  $cm^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterioasetonissa): sing-  
 lettejä arvoissa 7,24δ ja 4,33δ, multipletteja arvoissa 5,3-5,55δ,  
 3,8-4,3δ ja 1,0-3,0δ7;  
 11-deoksi-18-fenyylidinorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin  
 1:1-seos /alkuaineanalyysi: C 74,5, H 9,5 %; I.R.- ja N.M.R.-kirjot  
 olennaisesti identtiset yllä olevan epimeeriaineen kanssa7;

- 15-epi-11-deoksi-16-fenyyli-tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos  $\bar{\text{sp.}}$  114-116°C. Alkuaineanalyysi: C 73,2, H 9,1%;  $C_{22}H_{32}O_4$  edellyttää C 73,3, H 8,9 %7;
- 11-deoksi-16-fenyyli-tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos.  $\bar{\text{Alkuaineanalyysi}}$ : C 73,3, H 9,0 %7;
- 15-epi-11-deoksi-17-(2,4-dikloorifenyyli)-trinorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos  $\bar{\text{sp.}}$  134°-136°C. Alkuainanalyysi: C 62,6, H 7,5 %;  $C_{23}H_{32}Cl_2O_4$  edellyttää C 62,3, H 7,3 %.  $\nu_{\text{maks}}$  820  $\text{cm}^{-1}$ , 980  $\text{cm}^{-1}$ , 1700  $\text{cm}^{-1}$ , 3420  $\text{cm}^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterioasetonissa): singletti arvossa 4,5 $\delta$ , multipletteja arvoissa 7,2-7,5 $\delta$ , 5,4-5,6 $\delta$ , 3,8-4,3 $\delta$  ja 1,0-3,0 $\delta$ 7;
- 11-deoksi-17-(2,4-dikloorifenyyli)-trinorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos.  $\bar{\text{Alkuaineanalyysi}}$ : C 62,4, H 7,4 %. I.R.- ja N.M.R.-kirjot olennaisesti identtiset yllä olevan epimeerisen aineen kanssa7;
- 15-epi-11-deoksi-16-(4-bromifenyyli)-tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos  $\bar{\text{sp.}}$  155°-157°C. Alkuaineanalyysi: C 59,9%, H 7,4 %;  $C_{22}H_{31}BrO_4$  edellyttää: C 60,1, H 7,1 %.  $\nu_{\text{maks}}$  810  $\text{cm}^{-1}$ , 980  $\text{cm}^{-1}$ , 1710  $\text{cm}^{-1}$ , 3440  $\text{cm}^{-1}$ 7;
- 11-deoksi-16-(4-bromifenyyli)-tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos eteraatin muodossa  $\bar{\text{alkuaineanalyysi}}$ : C 61,0, H 7,4 %;  $C_{22}H_{31}BrO_4$ : 0,75,  $C_4H_{10}O$  edellyttää: C 60,7, H 7,8 %7;
- 15-epi-11-deoksi-16-(3-trifluorimetyylifenyyli)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos  $\bar{\text{sp.}}$  102-104°C. Alkuaineanalyysi: C 64,6, H 7,5 %;  $C_{23}H_{31}F_3O_4$  edellyttää: C 64,5, H 7,3 %. N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singletti arvossa 4,63 $\delta$ , dubletti arvossa 2,92 $\delta$  (J = 7 kierrosta/sek), multipletteja arvoissa 7,3-7,6 $\delta$ , 5,4-5,6 $\delta$ , 4,1-4,6 $\delta$  ja 1,0-2,5 $\delta$ 7;
- 11-deoksi-16-(3-trifluorimetyylifenyyli)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos  $\bar{\text{sp.}}$  85-88°C. Alkuaineanalyysi: C 64,5, H 7,3 %: I.R.- ja N.M.R.-kirjot olennaisesti identtiset yllä olevan epimeeriaineen kanssa7;
- 11-deoksi-16-(4-metyylibentsyyli)prostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos.  $\bar{\text{Alkuaineanalyysi}}$ : C 75,9, H 10,2 %;  $C_{28}H_{44}O_4$  edellyttää: C 75,6, H 10,0 %.  $\nu_{\text{maks}}$  970  $\text{cm}^{-1}$ , 1700  $\text{cm}^{-1}$ , 3400  $\text{cm}^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 7,1 $\delta$ , 4,6 $\delta$  ja 2,33 $\delta$ , tripletti arvossa 0,86 $\delta$ , multipletteja arvoissa 5,48 $\delta$ , 4,0-4,4 $\delta$  ja 1,0-2,8 $\delta$ 7;
- 15-epi-11-deoksi-16-(4-metyylibentsyyli)prostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos  $\bar{\text{sp.}}$  88-95°C. Alkuaineanalyysi: C 75,1, H 10,1%.

N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 7,1δ, 4,53δ ja 2,33δ, tripletti arvossa 0,87δ, multiplettejä arvoissa 5,48δ, 3,9-4,5δ ja 1,0-2,8δ7;

11-deoksi-17-(3-trifluorimetyylifenyyli)trinanorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos /alkuaineanalyysi: C 65,5, H 7,9 %;  $C_{24}H_{33}F_3O_4$  edellyttää: C 65,1, H 7,5 %.  $\nu_{maks}$  805  $cm^{-1}$ , 970  $cm^{-1}$ , 1130  $cm^{-1}$ , 1165  $cm^{-1}$ , 1330  $cm^{-1}$ , 1710  $cm^{-1}$ , 3400  $cm^{-1}$ . N.M.R. (noin 10 %:nen liuos deuterokloroformissa): singlettejä arvoissa 7,45δ ja 4,7δ, multiplettejä arvoissa 5,4-5,6δ, 3,9-4,35δ, 3,0-2,6δ ja 2,5-1,1δ7;

11-deoksi-17-(4-fluorifenyyli)trinanorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos /alkuaineanalyysi: C 70,3, H 8,5 %;  $C_{23}H_{33}FO_4$  edellyttää: C 70,4, H 8,5 %.  $\nu_{maks}$  830  $cm^{-1}$ , 970  $cm^{-1}$ , 1710  $cm^{-1}$ , 3400  $cm^{-1}$ 7;

11-deoksi-16-fenoksitetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos /alkuaineanalyysi: C 69,9, H 8,9 %;  $C_{22}H_{32}O_5$  edellyttää: C 70,2, H 8,6 %. Massakirjo: havaittu  $M^+$  -  $CH_2OC_6H_5$  = 269; laskettu 269,47;

15-epi-11-deoksi-16-fenoksitetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos /sp. 110-113°C. Alkuaineanalyysi: C 70,4, H 8,8%. Massakirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeeriaineen kanssa7;

11-deoksi-16-(4-kloorifenoksi)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos /N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multiplettejä arvoissa 1,1-2,8δ, 3,8-4,1δ, 4,1-4,8δ, singletti arvossa 5,0δ, multiplettejä arvoissa 5,5-5,7δ ja 6,8-7,5δ7;

15-epi-11-deoksi-16-(4-kloorifenoksi)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos /sp. 105-106°C. Alkuaineanalyysi: C 63,8, H 7,5 %;  $C_{22}H_{31}O_5Cl$  edellyttää: C 64,3, H 7,6 %. N.M.R.-kirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeeriaineen kanssa7;

11-deoksi-16-(3-kloorifenoksi)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos /alkuaineanalyysi: C 64,1, H 7,5 %;  $C_{22}H_{31}O_5Cl$  edellyttää: C 64,3, H 7,6 %. N.M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multiplettejä arvoissa 1,2-2,8δ, 3,8-4,2δ, 4,2-4,8δ, singletti arvossa 5,0δ, multiplettejä arvoissa 5,5-5,8δ, 6,7-7,4δ7;

15-epi-11-deoksi-16-(3-kloorifenoksi)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos /sp. 97-98°C. Alkuaineanalyysi: C 64,1, H 7,6 %. N.M.R.-kirjo olennaisesti identtinen yllä olevan epimeeriaineen kanssa7;

11-deoksi-16-(2-metyylifenoksi)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen

enantiomeerin 1:1-seos. / $\bar{N}$ .M.R. (noin 10 %:nen p/t liuos deuterokloroformissa): multipletti arvossa 1,2-2,7 $\delta$ , singletti arvossa 2,3 $\delta$ , multiplettejä arvoissa 3,9-4,2 $\delta$ , 4,2-4,8 $\delta$ , singletti arvossa 5,1 $\delta$ , multiplettejä arvoissa 5,6-5,8 $\delta$ , 6,7-7,4 $\delta$ 7;

15-epi-11-deoksi-16-(2-metyylifenoksi)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos;

11-deoksi-16-(3-metyylifenoksi)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos / $\bar{N}$ .M.R. (noin 10 %:nen p/t deuterokloroformiliuos): multipletti arvossa 1,2-2,6 $\delta$ , singletti arvossa 2,3 $\delta$ , multiplettejä arvoissa 3,8-4,1 $\delta$ , 4,2-4,8 $\delta$ , singletti arvossa 5,1 $\delta$ , multiplettejä arvoissa 5,6-5,8 $\delta$ , 6,6-7,4 $\delta$ 7;

15-epi-11-deoksi-16-(3-metyylifenoksi)tetranorprostaglandiinin  $F_{1\alpha}$  ja sen enantiomeerin 1:1-seos.

Keksinnön piiriin kuuluvat farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät vähintään yhden keksinnön mukaisen yhdisteen yhdessä farmaseuttisen kantaja-aineen tai päällysteen kanssa. Kliinisessä käytössä keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan tavallisesti suun kautta, peräsuoleen, emättimeen tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti.

Suun kautta annettavia kiinteitä seoksia ovat puristetut tabletit, pillerit, dispergoitavat jauheet ja rakeet.

Suun kautta annettavia nesteseoksia ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja eliksiirit.

Keksinnön mukaiset suun kautta annettavat seokset käsittävät myös absorboitavan aineen, kuten gelatiinin kapselit, jotka sisältävät yhden tai useamman keksinnön mukaisen yhdisteen.

Emättimeen annettavia kiinteitä seoksia ovat emätinrenkaat.

Peräsuoleen annettavia kiinteitä kokoomuksia ovat peräpuikot.

Ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavia keksinnön mukaisia valmisteita ovat steriilit vesipitoiset tai vedettömät liuokset, suspensiot tai emulsiot.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan vaihtoehtoisesti antaa suun kautta millä tahansa sinänsä tunnetulla menetelmällä lääkkeiden si-

säänhengittämiseksi, jotka eivät itsessään ole kaasumaisia tavallisissa anto-olosuhteissa. Siten voidaan aktiivisen ainesosan liuos sopivassa farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuottimessa, esim. vedessä, sumuttaa mekaanisella sumuttimella, esim. Wright-sumuttimella, hienoksi jaettujen nesteosasten aerosolin aikaansaamiseksi, joka sopii sisäänhengitettäväksi. Aktiivisia ainesosia voidaan myös antaa suun kautta sisäänhengittämällä aerosolien muodossa, jotka on synnytetty itse ponneaineena toimivilla farmaseuttisilla kokoomuksilla.

Menetelmät farmaseuttisesti hyväksyttävien kokoomuksien muodostamiseksi ovat alalla hyvin tunnettuja ja sopiva apuaine on lääkärin, farmaseutin tai eläinlääkärin määritettävissä riippuen sellaisista tekijöistä kuin halutusta efektistä, potilaan koosta, iästä, sukupuolesta ja kunnosta ja eläinlääketieteellisissä käytöissä käsiteltävästä eläinlajista ja aktiivisen yhdisteen fysikaalisista ominaisuuksista. Kokoomukset voivat myös sisältää, kuten allalla on tavallista, sellaisia aineita kuin kiinteitä tai nestemäisiä laimennusaineita, kostutusaineita, säilöntäaineita, makuaineita ja väriaineita ja sentapaisia.

Aktiivisen ainesosan prosentuaalinen määrä keksinnön kokoomuksissa voi vaihdella, jolloin on tarpeen, että se muodostaisi sellaisen osan, että saadaan sopiva annostus haluttua terapeutista vaikutusta varten. Ilmeisesti useita annosyksikkömuotoja voidaan antaa suurin piirtein samanaikaisesti.

Yleensä kokoomuksien on tavallisesti sisällettävä vähintään 0,025 paino-% aktiivista ainetta kun antaminen tapahtuu ruiskeella, suun kautta annettaessa valmisteet sisältävät tavallisesti vähintään 0,1 paino-% aktiivista ainesta. Käytetty annos riippuu halutusta terapeuttisesta vaikutuksesta, antotavasta ja käsittelyn kestosta. Aikuisella annos on tavallisesti esim. 0,02-2,0 mg aerosolina annettuna, 0,0002-2,0 mg per kg kehon painosta laskimonsisäisesti annettuna ja 0,001-1,0 mg/kg kehon painosta suun kautta annettuna. Tarvittaessa annostuksia voidaan toistaa.

Seuraava esimerkki kuvaa keksinnön mukaisia farmaseuttisia seoksia.

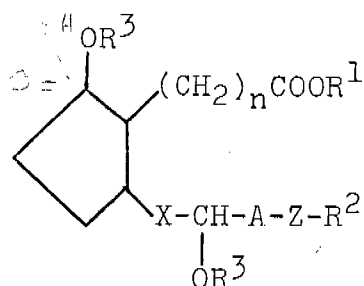
#### Esimerkki 2

7-2-hydroksi-5-(3-hydroksi-5-fenyylipent-1-enyyli)syklopentyyli-7-heptaanihappoa (300 mg, ainesosa la) liuotettiin etanoliin (1 ml) ja saatu liuos lisättiin vesiliuokseen (12 ml), jossa oli natriumkarbo-

naattia (50 mg). Natriumkloridin vesiliuosta (0,9 % p/t, 2 ml) lisät-  
tiin sen jälkeen lopulliseen tilavuuteen 15 ml. Liuos steriloidiin  
sen jälkeen johtamalla se bakteereja pidättävän suotimen läpi ja so-  
vitettiin 1,5 ml:n annoksina 5 ml:n ampulleihin, jolloin saatiin 30  
mg heptaanihapon johdannaista (sen natriumsuolan muodossa) ampullia  
kohti. Ampullien sisällöt pakastekuivattiin ja ampullit suljettiin.  
Ampullien sisällön liuottaminen sopivaan tilavuuteen, esim. 2 ml:an  
steriiliä vettä tai fysiologista suolaliuosta antoi liuoksen, joka  
oli valmis ruiskutettavaksi.

#### Patenttivaatimukset

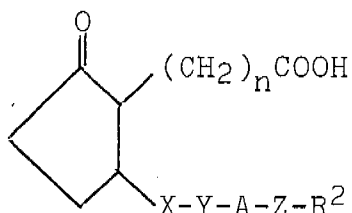
1. Menetelmä syklopentaanijohdannaisten, joilla on kaava:



I

(jossa  $R^1$  tarkoittaa vetyatomia tai suoraa tai haarautunutta 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää,  $R^2$  tarkoittaa aryyli- tai hete-  
rosyklistä ryhmää, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai  
useammalla halogeeniatomilla, suoralla tai haarautuneella 1-4 hiili-  
atomia sisältävällä alkyyliryhmällä, trihalogeenimetyyliryhmällä,  
2-4 hiiliatomia sisältävällä alkenyyliryhmällä, fenyyliryhmällä, 1-4  
hiiliatomia sisältävällä alkoksiryhmällä, hydroksiryhmällä, nitro-  
ryhmällä, syanoryhmällä, karboksiryhmällä, alkoksikarbonyyliryhmällä,  
joiden alkoksiryhmässä on 1-4 hiiliatomia, hydroksimetyleeniryhmällä,  
alkoksimetyleeniryhmällä, joiden alkoksiryhmässä on 1-4 hiiliatomia,  
sulfinoryhmällä, alkyylisulfonyyliryhmällä, joiden alkyyliryhmässä on  
1-4 hiiliatomia, tai sulfamoyyli-, karbamoyyli-, N-aminokarbamoyyli-,  
amidino-, amino- tai hydroksi-iminoryhmällä, jolloin kukin tyyppiä  
sisältävä ryhmä mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla  
alkyyliryhmällä, joista kukin sisältää 1-4 hiiliatomia,  $R^3$  tarkoittaa  
vetyatomia, suoraa tai haarautunutta 1-4 hiiliatomia sisältävää al-  
kyyliryhmää tai karboksyyliasyyliryhmää,  $n$  on 5, 6, 7 tai 8 ja (i)  
A tarkoittaa suoraa tai haarautunutta 1-12 hiiliatomia sisältävää  
alkyleeniketjua, X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää  
ja Z on suora sidos tai rikki- tai happiatomi, tai (ii) A ja Z tar-  
koittavat kumpikin suoraa sidosta ja X on etyleeniryhmä), ja kun  $R^1$

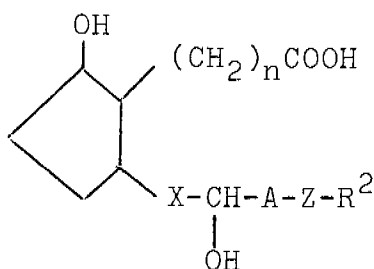
tarkoittaa vetyatomia, näiden myrkyttömien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään sinänsä tunnetuilla menetelmillä sellaisen yhdisteen karbonyyliryhmä tai -ryhmät, joilla on yleinen kaava:



*harjoitelliset  
päämäärät*

II

(jossa  $R^2$ ,  $n$ ,  $A$ ,  $X$  ja  $Z$  tarkoittavat samaa kuin yllä ja  $Y$  on karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmä) hydroksimetyleeniryhmäksi tai -ryhmäksi mahdollisesti samanaikaisesti pelkistäen symbolilla  $X$  merkitty trans-vinyleeniryhmä etyleeniryhmäksi sellaisen syklopentaanijohdannaisen aikaansaamiseksi, jolla on yleinen kaava:



IA

(jossa  $R^2$ ,  $n$ ,  $A$ ,  $X$  ja  $Z$  tarkoittavat samaa kuin yllä), minkä jälkeen haluttaessa (i) yleisen kaavan IA syklopentaanihappotuotteen karboksiryhmä saatetaan reagoimaan alkoksikarbonyyliryhmäksi vastaavan yleisen kaavan I yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa  $R^1$  tarkoittaa 1-12 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, happojen esteröimiseksi tunnetuilla menetelmillä, tai

(ii) yleisen kaavan IA syklopentaanituotteen hydroksiryhmät saatetaan reagoimaan alkoksiryhmiksi vastaavan yleisen kaavan I yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa symbolit  $R^3$  tarkoittavat 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyyliryhmiä, alkoholien esteröimiseksi tunnetuilla menetelmillä, tai

(iii) yleisen kaavan IA syklopentaanituotteen hydroksiryhmät saatetaan reagoimaan karboksyyliasyylioksidiryhmiksi yleisen kaavan I vastaavan yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa symbolit  $R^3$  tarkoittavat karboksyyliasyyliryhmiä, alkoholien asyloimiseksi tunnetuilla menetelmillä, tai

(iv) yleisen kaavan I, jossa  $R^1$  tarkoittaa vetyatomia, syklopentaanihappotuote saatetaan tunnetuilla menetelmillä reagoimaan myrkyttömäksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yleisen kaavan I mukaisen syklopentaanijohdannaisten valmistamiseksi, joissa X tarkoittaa etyleeniryhmää ja symbolit  $R^3$  vetyatomeja, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan II mukainen yhdiste hydrataan hydrauskatalyysaattorin ja inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yleisen kaavan I syklopentaanijohdannaisten valmistamiseksi, joissa X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää ja symbolit  $R^3$  vetyatomeja, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan II yhdiste, jossa X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää ja Y tarkoittaa karbonyyliryhmää, pelkistetään metalliboorihydridillä läsnäolevien karbonyyliryhmien saattamiseksi reagoimaan hydroksimetyleeniryhmiksi.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen pelkistäminen metalliboorihydridillä suoritetaan vesipitoisessa ja/tai alkoholipitoisessa väliaineessa lämpötilassa, joka on välillä  $-40$  ja  $+30^{\circ}\text{C}$ .

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yleisen kaavan I syklopentaanijohdannaisten valmistamiseksi, joissa X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää ja symbolit  $R^3$  vetyatomeja, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan II yhdiste, jossa X tarkoittaa etyleeni- tai trans-vinyleeniryhmää ja Y tarkoittaa karbonyyliryhmää, pelkistetään aluminiumisopropoksidilla isopropanolin läsnäollessa korotetussa lämpötilassa.

6. Yleisen kaavan I mukaiset syklopentaanijohdannaiset, joissa  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , n, A, X ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja, kun  $R^1$  tarkoittaa vetyatomia, näiden myrkyttömät suolat.

7. Farmaseuttiset seokset, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät aktiivisena ainesosana vähintään yhtä yleisen kaavan I mukaista syklopentaanijohdannaista, jossa  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , n, A, X ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä ja, kun  $R^1$  tarkoittaa vetyatomia, näiden myrkyttömä suolaa yhdessä farmaseuttisen kantajan tai päällysteen kanssa.

*note*  
*Farmaseuttiset seokset*

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

2171/71 (COTC 177/00)

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

2.3.1981

S. Nieminen

Allekirjoitus

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