FI000104895B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 104895 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 28.04.2000

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7
C07C 405/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 930773

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 22.02.1993

(24) Alkupäiva - Löpdag 19.06.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 22.02.1993

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/HU92/00025

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

24.06.1991 HU 2092/91 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •Pharmacia & Upjohn Aktiebolag, 112 87 Stockholm, SVERIGE, (SE)
2 •CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Tó u. 1-5, 1045 Budapest, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Ivanics,József, Elem. u. 20, 1045 Budapest, UNKARI, (HU)
2 •Szabó,Tibor, Határór u. 23/b, 1122 Budapest, UNKARI, (HU)
3 •Hermecz,István, Molnár u. 53, 1056 Budapest, UNKARI, (HU)
4 •Dalmadi,Gyula, Bán Tibor u. 7, 1043 Budapest, UNKARI, (HU)
5 •Ivanics,Józsefné, Elem. u. 20, 1045 Budapest, UNKARI, (HU)
6 •Kovács,Gáborné, Róna Park 4, 1142 Budapest, UNKARI, (HU)
7 •Bahram,Resul, 112 Vitkalsgatan, 754 49 Uppsala, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Kemiallinen menetelmä
En kemisk process

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 2234709

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on uusi menetelmä 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-estereiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I), jossa R on tyydyttynyt tai tyydyttymätön haarautunut, haarautumaton tai syklinen C_{1-7}-alkyyli- tai fenyyli- tai bentsyyliryhmä

tunnettu siitä, että pelkistetään oksoryhmä sivuketjussa yhdisteessä, jolla on kaava (VII)

transformoidaan saatu 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-pent-1'-eniili]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaani, jolla on kaava (VI)

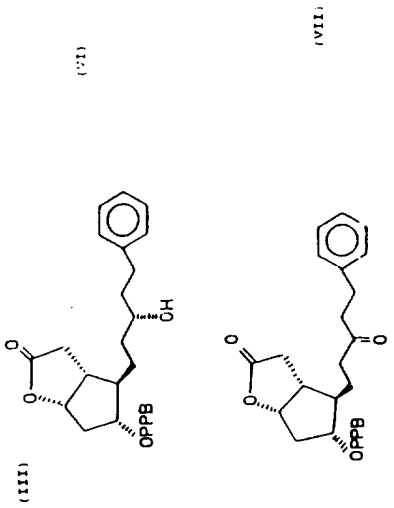
hydraamalla 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaaniksi, jolla on kaava (V)

pelkistetään kaavan (V) yhdiste 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-hydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaaniksi, jolla on kaava (IV)

poistetaan suojaryhmä kaavan (IV) yhdisteestä antamaan 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2,5-dihydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-2H-syklopenta[b]furaani, jolla on kaava (III)

sitten transformoidaan kaavan (III) yhdiste antamaan 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$, jolla on kaava (II)

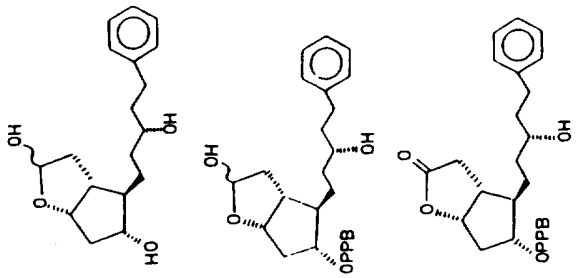
käyttäen 4-karboksibutyyli-trifenyylifosfoniumhalidia ja lopuksi, transformoidaan kaavan (II) yhdiste yhdisteellä, jolla on yleinen kaava R-X, jossa R:llä on sama merkitys kuin edellä on esitetty, X on halogeeni, sulfaatti, mesyyli, tosyyli tai mikä tahansa muu sopiva ryhmä, 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-estereiksi, joilla on yleinen kaava (I).



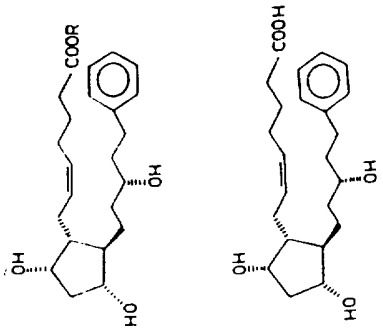
Uppfinningen avser en ny metod för framställningen av en 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyl-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-isopropylester med formeln (I) - där R är en mättad eller omättad rak, förgrenad eller cyklisk C_{1-7}-alkyl eller fenyl eller bensylgrupp

I uppfinningens process reduceras oxogruppen i sidokedjan av föreningen med formeln (VII)

transformera de erhållna 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2-oxo-4-[5'-fenyl-3'(R)-hydroxi-pent-1'-enil]-5-(4'-fenylbensoyloxi)-2H-cyklopenta[b]furan med formeln (VI)
avlägsna skyddsgruppen från föreningen med formeln (IV) för att erhålla en 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2,5-dihydroxi-4-[5'-fenyl-3'(R)-hydroxi-1'-pentyl]-2H-cyklopenta[b]-furan med formeln (III)



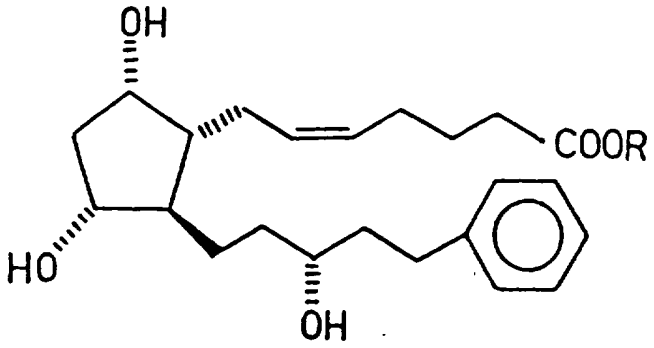
sedan transformerar man den erhållna föreningen med formeln (III) till en 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyl-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$ med formeln (II)



genom att använda en 4-karboxibutyl-trifenylfosfoniumhalid och slutligen transformerar man föreningen med formeln (II) med en förening med den allmänna formeln R-X-, där R är såsom tidigare har framställts, X är en halogen, sulfat, mesyl, tosyl eller vilken som helst passlig grupp till 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyl-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$ estrar med den allmänna formeln (I).

Kemiallinen menetelmä

Tämän keksinnön kohteena on uusi menetelmä 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-estereiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



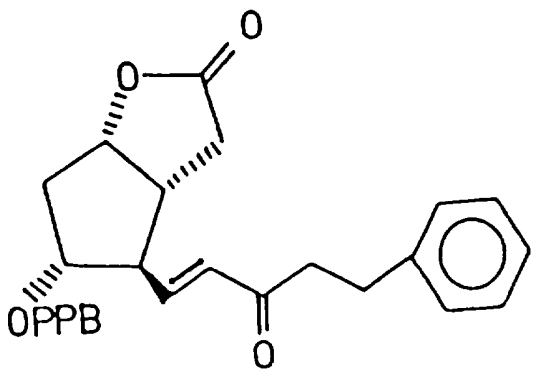
(I)

jossa R on tyydyttynyt tai tyydyttymätön haarautunut, haarautumaton tai syklinen C_{1-7}-alkyyli tai fenyyli- tai bentsyyliryhmä.

On tunnettua, että monet prostaglandiinijohdannaiset pystyvät vähentämään silmän sisäistä painetta käytettynä paikallisesti, ts. ne ovat hyödyllisiä glaukoman hoidossa (julkaistut EP-patenttihakemukset nro 0 170 258 ja 0 253 094). Prostaglandiinijohdannaisia, joilla on erityisen edullinen vaikutus, on kuvattu julkaistussa PCT WO-patenttihakemuksessa nro 90/02 553 = FI-902 258. Näistä kaavan (I) yhdiste osoittautui erityisen edulliseksi. Menetelmä kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi on kuvattu edellä viitatussa PCT hakemuksessa.

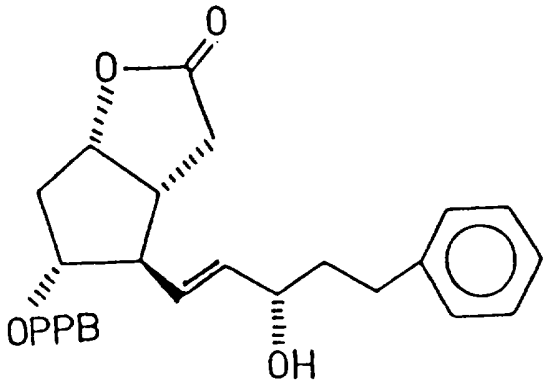
Tämän keksinnön kohteena on parannettu menetelmä valmistusmenetelmälle, joka on hyödyllinen kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi hyvällä saannolla, suurina määrinä ja halutulla puhtaudella.

On havaittu, että kaavan (I) yhdiste on saatu hyvin puhtaana ja korkeana saantona pelkistämällä oksoryhmä sivuketjussa yhdisteessä, jolla on kaava (VII)



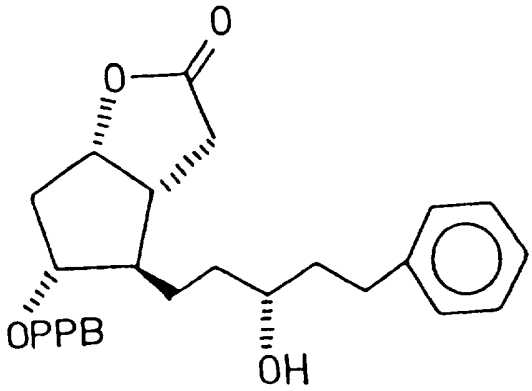
(VII)

muutetaan saatu 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksipent-1'-eniili]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaani, jolla on kaava (VI)



(VI)

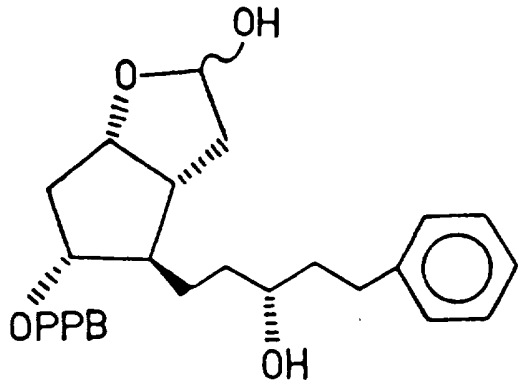
hydraamalla3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaaniksi, jolla on kaava (V)



(V)

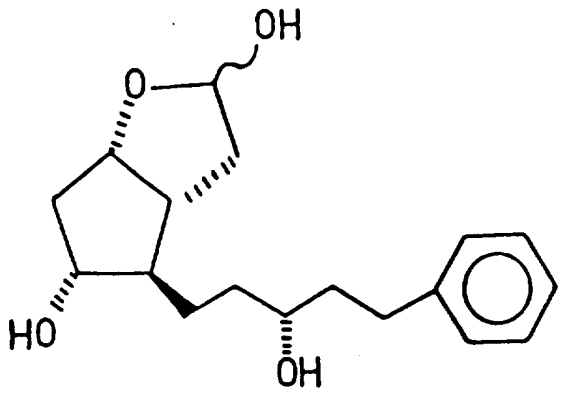
pelkistetään kaavan (V) yhdiste 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-hydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-

(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaaniksi, jolla on kaava (IV)



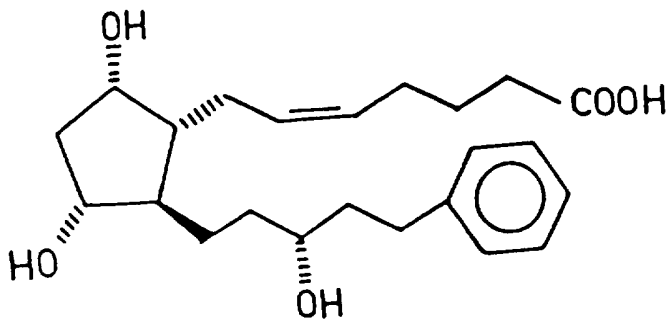
(IV)

poistetaan suojaryhmä yhdisteestä, jolla on kaava (IV), antamaan 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2,5-dihydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-2H-syklopenta[b]furaani, jolla on kaava (III)



(III)

muutetaan sitten kaavan (III) yhdiste antamaan 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$, jolla on kaava (II)



(II)

käyttäen 4-karboksibutyyli-trifenyylifosfoniumhalidia ja lopuksi, transformoidaan kaavan (II) yhdiste yhdisteellä, jolla on yleinen kaava R-X, jossa R:llä on sama merkitys kuin edellä esitetty, X on halogeeni, sulfaatti, mesyyli, tosyyli tai mikä tahansa muu sopiva ryhmä, 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-esteriksi, jolla on yleinen kaava (I).

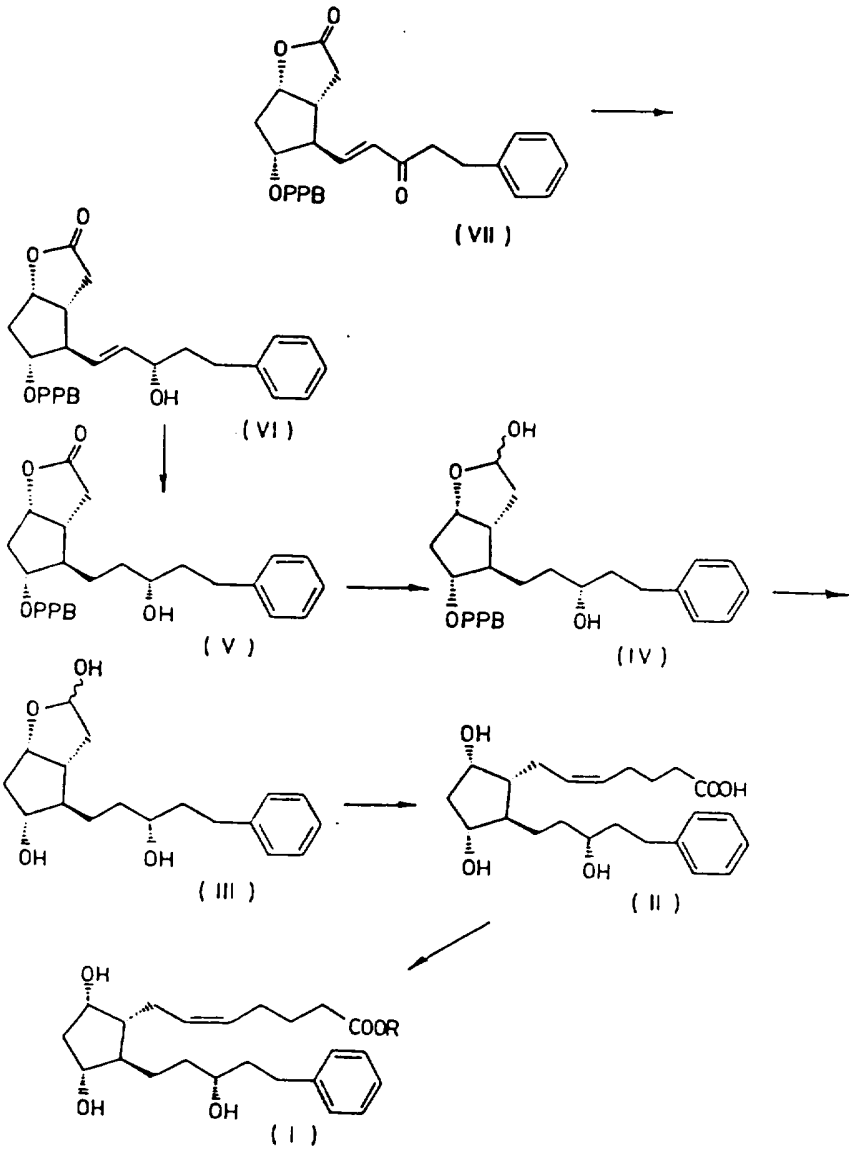
Kaavan (VII) yhdiste valmistetaan fenyylifosfoniumsuoloista ja 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-(5'-fenyyli-3-oksopent-1'-enyyli)-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanista, joka on tunnettu prostaglandiini välituote ja se voidaan saada esim. US-patenttijulkaisun nro 3 778 450 mukaisesti. Muut käytetyt lähtöaineet ovat kaupallisesti saatavia.

Kaavan (VII) yhdisteen pelkistäminen kaavan (VI) yhdisteeksi toteutetaan käyttäen mitä tahansa lähtöainetta, jonka tiedetään sopivan enonien pelkistämiseen, erityisesti prostaglandiineihin liittyvästä kemian kirjallisuudesta, esim. käyttäen litiumtri(sek-butyyli)boorihydridiä tai natriumboorihydridiä [J. Am. Chem. Soc. 94, 8616 (1972); J. Am. Chem. Soc. 106, 6717 (1984)]. Kaavan (VI) yhdisteen muuttaminen kaavan (V) aineeksi voidaan toteuttaa katalyytin läsnä ollessa, jota tavallisesti käytetään hydrauksessa, esimerkiksi palladium/hiilen tai rodium/hiilen, mutta edullisesti palladium/hiilen läsnä ollessa, edullisesti emäksen tai natriumsuolojen, kuten natriumhydroksidin tai natriumnitriitin läsnäollessa.

Kaavan (III) yhdisteen transformaatio kaavan (II) yhdisteeksi voidaan toteuttaa käyttäen mitä tahansa olosuhteitten yhdistelmää (emäs, liuotin ja vastaava), jota tavallisesti käytetään Wittig reaktiossa. Edullisesti natriumamidia, kaliumtert.butylaattia, natriumhydridiä tai butyylilitiumia voidaan käyttää emäksenä ja diglyymiä, DMSO:ta, DMF tai tetrahydrofuraania liuottimena. Transformaatio kaavan (V) yhdisteestä kaavan (IV) yhdisteeksi ja

tämän jälkeen transformaatio kaavan (IV) yhdisteestä kaavan (III) yhdisteeksi voidaan toteuttaa eristämättä kaavan (IV) yhdistettä sopivasti valituissa olosuhteissa. Alaan perehtyneelle on selvää, että kaavojen (II - VII) ja yleisen kaavan (I) yhdisteet voivat sisältää lisäsubstituentteja ja vaadittu menetelmä tapahtuu kuitenkin. Tällaiset reaktiot kuuluvat täten tämän patenttihakemuksen piiriin.

Yhteenvetona menetelmästämme esitetään seuraava kaavio I.



Keksinnön menetelmää kuvataan yksityiskohtaisesti seuraavissa ei-rajoittavissa esimerkeissä.

Esimerkki 1

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-(5'-fenyyli-3-okso-pent-1'-enyyli)-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanin [kaavan (VII) yhdiste] valmistus

Liuos, jossa oli 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-hydroksimetyyli-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaania (18 g, 51 mmoolia) kuivassa tolueenissa (110 ml), jäähdytettiin 18 °C:seen, sitten lisättiin liuos, jossa oli disykloheksyylikarbodi-imidiä (18 g, 83 mmoolia) ja 1 M fosforihappoliuosta (8 ml, 8 mmoolia) kuivassa dimetyylisulfoksidissa. Reaktioseosta pidettiin alle 25 °C:ssa jatkuvasti jäähdyttäen. 30 minuutin kuluttua lisättiin seuraavat reagenssit reaktioseokseen 30 minuutin välein:

1 M fosforihappoliuosta (4 ml) dimetyylisulfoksidissa; disykloheksyylikarbodi-imidiä (9 g, 41 mmoolia) ja 1 M fosforihappoliuosta (5 ml) dimetyylisulfoksidissa.

Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 20 - 22 °C:ssa kaksi tuntia. Samanaikaisesti trifenyyli-(4-fenyyli-3-oksobutyyli)fosfoniumjodidia (27,3 g, 50 mmoolia) ja 5 M kalsiumhydroksidiliuosta (10 ml) tolueenissa (250 ml) sekoitettiin 45 °C:ssa 90 minuuttia; sitten saatu liuos pestiin kolme kertaa 100 ml:lla vettä, jokainen 45 - 50 °C:n lämpötilassa, neutraaliksi ja sitten tolueeni (45 ml) poistettiin liuoksesta alennetussa paineessa. Jäännösliuos lisättiin toiseen reaktioseokseen sellaisella nopeudella, että lämpötila ei ylittänyt 30 °C. Kahden tunnin kuluttua liuos kuumennettiin 35 °C:seen, yhden lisätunnin kuluttua väkevää vetykloridihappoa (4 ml) liuotettuna veteen (30 ml) lisättiin ja sekoitettiin sitten yksi lisätunti. Sakka poistettiin suodattamalla, suodos pestiin tolueenilla ja yhdistämisen jälkeen tolueeniliuos pestiin

vedellä (150 ml), neljä kertaa suolaliuoksella (30 ml), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten 350 ml:ksi.

Edeltävä liuos siirrettiin pylvääseen, joka sisälsi silikageeliä (135 g) ja tolueenia ja eluoitiin käyttäen tolueenin ja etyyliasetaatin 5 : 1 seosta. Liuoksen haihduttamisen jälkeen saatiin tummanruskea kiinteä aine (21 g), joka liuotettiin kiehuvaan metanoliin (840 ml). Liuoksen jäähdyttämisen jälkeen 0 °C:seen sakka suodatettiin ja pestiin kylmällä metanolilla (30 ml) ja tuote kuivattiin huoneenlämpötilassa antamaan otsikkoyhdiste, jolla on kaava (VII), valkoisena aineena 12,0 g:n saantona (48,7 %), sp: 129 - 130 °C $[\alpha]_D$ = -145 ° (c = 1, etyyliasetaatti).

Esimerkki 2

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-(5'-fenyyli-3-okso-pent-1'-enyyli)-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanin [kaavan (VII) yhdiste] valmistus

a) Liuokseen, jossa oli 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-hydroksimetyyli-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[a]furaania (27 kg) tolueenissa (165 l), jäähdytettynä 17 °C:seen, lisättiin disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCC) (27 kg), fosforihappoa dimetyylisulfoksidissa (DMSO) 1 M (12 l). Reaktioseoksen lämpötila pidettiin alle 25 °C 60 minuutin kuluttua. Seuraavat aineet seuraavassa järjestyksessä lisättiin reaktioseokseen 60 minuutin välein; fosforihappoa DMSO:ssa 1 M (6 l), DCC (13,5 kg), fosforihappoa DMSO:ssa 1 M (6 l). Reaktioseosta sekoitettiin 20 - 25 °C:ssa 7 lisätuntia (TLC-seuranta).

TLC R_f = 0,32 (silikageeli, AcOEt : tolueeni)

(silikageeli, tolueeni-AcOEt-AcOH: 30 : 15 : 2)

b)Trifenyyli-2-okso-4-fenyylibutyylifosfoniumjodidia (38,4 kg), kaliumhydroksidia (5 kg) vedessä (105 l), tolueenissa (210 l) ja dikloorimetaanissa (90 l), sekoi-

tettiin voimakkaasti kolme tuntia, mitä seurasi natriumkloridin (5 kg) lisääminen. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin suolaliuoksella (3 x 113 l), kuivattiin natriumsulfaatilla, väkevöitiin tyhjössä 70 l:ksi, tämä liuos lisättiin liuokseen, joka oli valmistettu tämän esimerkin osassa a) kuvatulla menetelmällä, sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila ei ylittänyt 25 °C. Seitsemän tunnin kuluttua liuos jäähdytettiin 18 °C:seen (TLC seuranta). Liuos, jossa oli väkevää HCl (6 l) vedessä (45 l), lisättiin ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Sakka poistettiin suodattamalla, pestiin tolueenilla (2 x 45 l + 2 x 23 l). Orgaaninen kerros pestiin vedellä (225 l) ja suolaliuoksella (4 x 45 l), vesiliuos uutettiin tolueenilla (2 x 23 + 1 x 30 l), orgaaniset kerrokset kerättiin ja kuivattiin natriumsulfaatilla (15 kg), suodatettiin, pestiin tolueenilla (2 x 15 l) ja haihdutettiin tyhjössä 85 l:ksi ja lisättiin metanolia (240 l), jäähdytettiin 0 °C:seen, suodatettiin, pestiin metanoli:tolueenilla 9 : 1 (49 l) ja metanolilla (98 + 60 l) antamaan valkoinen kiteinen tuote, sp: 129 - 130 °C, (saanto 19,4 kg, 52,7 %), $[\alpha]_D^{20}$ = -116° (c = 1,26, CH_3CN).

Esimerkki 3

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksipent-1'-enyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanin [kaavan (VI) yhdiste] valmistus

Seos, jossa oli 1,04 M litium-tri(sek-butyyli)boorihydridiä (418 ml, 0,434 moolia) tetrahydrofuraaniliuoksessa ja kuivassa dietyylieetterissä (420 ml), jäähdytettiin -130 °C:seen. Kaavan (VII) yhdiste (200 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (1 000 ml) ja dietyylieetteriin (900 ml), jäähdytettiin 130 °C:seen ja lisättiin edeltävään boorihydridiliuokseen yhden minuutin aikana. Viiden minuutin kuluttua reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli vettä (5,5 l), 2 M natriumsulfaattiliuosta (250 ml) ja

suolaliuosta (500 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 minuuttia. Liuos pestiin peräkkäisesti vedellä (2 l), etyyliasetaatilla (1 l) ja kahdesti suolaliuoksella (200 ml), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu nestemäinen jäännös siirrettiin pylvääseen, joka sisälsi silikageeliä (5 kg). Eluoinnin 7 : 1 seoksella, jossa oli metyleenikloridia ja etyyliasetaattia ja tuotteen, joka oli saatu seoksesta, jossa oli etyyliasetaattia (80 ml), di-isopropyylieetteriä (160 ml) ja heksaania (80 ml), uudelleenkiteyttämisen jälkeen saatiin valkoinen kiteinen kaavan (VI) otsikkoyhdiste (69,7 g), sp: 129 - 130 °C $[\alpha]_D$ = -108 ° (c = 1, etyyliasetaatti).

Esimerkki 4

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksipent-1'-enyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanin [kaavan (VI) yhdiste] valmistus

Sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli kaavan (VII) enonia (19,3 kg) metanolissa (4,5 l) ja kloroformissa (200 l), jäähdytettynä -3 - 5 °C:seen, lisättiin natriumboorihydridiä (2,38 kg) (TLC seuranta). Reaktioseos kaadettiin veteen (20 l), mitä seurasi väkevän HCl:n (12,6 l) lisääminen. Seos kuivattiin silikageelillä (30 kg), suodatettiin, pestiin kloroformilla (60 + 30 l). Orgaaninen kerros väkevöitiin 60 l:ksi ja kromatografoitiin kahdella pylväällä. Molemmat pylväät oli täytetty silikageelillä (135 kg) ja tolueenilla (300 l). Tolueeni : AcOEt 666 l : 133 l + (250 l : 150 l) ja AcOEt:tä 250 l, käytettiin peräkkäisesti eluentteina, molemmille pylväille. Jae V (410 l) väkevöitiin tyhjössä 35 l:ksi. Jäännökseen lisättiin di-isopropyylieetteriä (90 l) jäähdytettynä 0 °C:seen/-5 °C:seen ja sekoitettiin yksi tunti. Valkoinen kiteinen tuote suodatettiin ja pestiin DIPE-AcOEt:llä 3 : 1 (16 l). Saanto 7,38 kg (38 %). TLC: R_f = 0,5 (silikageel-

li; AcOEt) (0,36 (AcOEt : heksaani 1 : 1) [α] = -101,59 (c = 0,69 CH_3CN).

Esimerkki 5

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanin [kaavan (V) yhdiste] valmistus

Liuokseen, jossa oli 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksipent-1'-enyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaania (70 g, 144 mmoolia) etanolissa (2 l) 18 - 20 °C:ssa, lisättiin palladium/hiili-katalyyttiä (7,0 g) ja natriumnitriittiä (3,5 g, 50 mmoolia) suspensiona vedessä (100 ml). Seosta sekoitettiin 5 baarin vetypaineessa 90 minuuttia, sitten katalyytti suodatettiin pois, 1 M vetykloridihappoliuosta (100 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti. Liottimen poistamisen jälkeen alennetussa paineessa saatu öljymäinen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (700 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (2 x 200 ml), ja yhdistetty etyyliasetaattiliuos pestiin kahdesti suolaliuoksella (2 x 100 ml). Kuivaamisen jälkeen vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin kaavan (V) otsikkoyhdiste öljymäisenä jäännöksenä 95 %:n saantona, jonka R_f-arvo oli 0,23 (muodostavana aineena heksaani/etyyliasetaatti 1 : 1), $[\alpha]_D$ = -66 ° (c = 1, etyyliasetaatti). IR spektri (Zeiss Specord M-80 tyyppisellä spektrometrillä) (KBr, cm^{-1}): 3500 (OH), 3080, 3020 (CH, aromaattinen), 2940, 2860 (CH, alifaattinen), 1770, 1710 (C=O), 1610, 1500 (aromaattinen rengasvärähtely), 1290, 1190, 1100 (C-O-C), 850 (p-subst. aromaatti), 750, 700 (monosubst. aromaatti).

Esimerkki 6

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanin [kaavan (V) yhdiste] valmistus

Liuokseen, jossa oli kaavan (VI) yhdistettä (7,2 kg) absoluuttisessa etanolissa (200 l) 15 - 20 °C:ssa, lisättiin suspensio, jossa oli 10-%:ista Pd/C (1,4 kg) ja natriumnitriittiä (0,72 kg) vedesä (36 l). Liuosta sekoitettiin vedyn ilmakehän paineessa (1200 kbL) kolme tuntia (TLC seuranta). 2 M HCl (105 l) lisättiin ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti. Katalyytti poistettiin suodattamalla, pestiin absoluuttisella etanolilla (20 l). Liuotinta poistettiin tyhjössä 50 l:ksi. Saatu öljy liuotettiin tolueeniin (140 l), pestiin 15-%:isella suolaliuoksella (3 x 30 l). Vesifaasi pestiin tolueenilla (20 l). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin natriumsulfaatilla (10 kg) ja natriumvetykarbonaatilla (0,5 kg), vastaavasti, ja suodatettiin. Sakka pestiin tolueenilla (30 l). Liuotin poistettiin tyhjössä antamaan jäännös (90 l), jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa. Jäännös sisälsi kaavan (V) yhdistettä (7,0 kg, 96,7 %).

Esimerkki 7

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-hydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanin [kaavan (IV) yhdiste] valmistus

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanin (65,7 g, 135 mmoolia) liuottamisen jälkeen kuivaan tetrahydrofuraaniin (330 ml) lisättiin tipoittain di-isobutyylialumiinihydridiä (150 ml, 297 mmoolia) kuivassa heksaaniliuoksessa (150 ml) lämpötilassa -65 °C - -75 °C. Reaktioseoksen 10 minuutin sekoittamisen

jälkeen liuos kaadettiin seokseen, jossa oli vettä (1 l) ja 2 M natriumvetysulfaattiliuosta (500 ml) ja sekoitettiin 30 minuuttia. Liuos pestiin etyyliasetaatilla (1 l:lla ja sitten 2 x 500 ml:lla), sitten yhdistetty orgaaninen faasi pestiin kahdesti suolaliuoksella (2 x 200 ml). Orgaanisen faasin haihduttamisen jälkeen alennetussa paineessa kaavan (IV) otsikkoyhdiste saatiin värittömänä öljymäisenä jäännöksenä, jota käytettiin ilman jatkopuhdistusta seuraavassa vaiheessa, R_f = 0,25 (bentseeni/etyyliasetaatti 1 : 1).

Esimerkki 8

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-hydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaanin [kaavan (IV) yhdiste] valmistus

Liuos, jossa oli di-isobutyylialumiinihydridiä (DIBAL) (9,1 kg) kuivassa tolueenissa (31 l), lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli kaavan (V) yhdistettä (6,8 kg) tolueenissa (70 l) -72/-80 °C:ssa, yhden tunnin kuluttua (TLC seuranta) etyyliasetaattia (5 l) lisättiin, mitä seurasi natriumvetysulfaatin 1 M (240 l) lisäys. Orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin natriumsulfaatilla (9 kg), suodatettiin, pestiin tolueeni:AcOEt:llä (5 l : 5 l). Vesikerros pestiin AcOEt:llä (3 x 35 l). Orgaaniset kerrokset kerättiin ja kuivattiin natriumsulfaatilla (9 kg), suodatettiin, pestiin tolueeni:AcOEt:llä 1 : 1 (40 l). Orgaaniset kerrokset kerättiin ja tolueenia (100 l) ja trietyyliamiinia (0,5 l) lisättiin triolin stabiloimiseksi. Triolilіuos kromatografoitiin silikageelillä (34 kg) tolueenissa (60 l), käyttäen tolueeni:AcOEt:tä (1 : 1) (400 l) ja AcOEt:tä (560 l), vastaavasti, eluenttina, minkä jälkeen kerättiin seuraavat jakeet seuraavassa järjestyksessä; jae I (50 l), jakeet II ja III (400 l) kumpaakin, jae IV (230 l). Jakeessa III oli paljon haluttua tuotetta. Liuotin poistettiin tyhjössä.

Jäännökseen (20 l) lisättiin di-isopropyylieetteriä (DIPE) (65 l), jäähdytettiin 0 °C:seen. Muodostui kiinteä aine, suodatettiin ja pestiin DIPE:AcOEt:llä 3 : 1 (2 x 10 l) antamaan valkoinen kiteinen tuotesaanto (2,8 kg, 63,1 %). Käytettiin ylimäärää DIBAL:ia PPB:n poistamiseksi kun kaavan (V) yhdiste pelkistettiin kaavan (IV) yhdisteeksi.

Esimerkki 9

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2,5-dihydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-2H-syklopenta[b]-furaanin valmistus [kaavan III yhdiste]

Seosta, jossa oli 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-hydroksi-15-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaania (65,2 g, 133,4 mmoolia), kaliumkarbonaattia (19,0 g, 133,4 mmoolia) ja metanolia (330 ml), sekoitettiin 40 - 45 °C:ssa viisi tuntia, jäähdytettiin sitten 0 °C:seen ja pH-arvo säädettiin arvoon 7 - 8 lisäämällä hitaasti 1 N fosforihappoliuosta. Sakan poissuodattamisen jälkeen suodos pestiin kahdesti vedellä (2 x 70 ml) ja sitten kahdesti metanolin (30 ml) ja veden 2 : 1 seoksella.

Suolaliuoksen lisäämisen ja uuttamisen jälkeen neljä kertaa etyyliasetaatilla (250 ml) yhdistetty orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml) 60 °C:ssa, di-isopropyylieetteriä (100 ml) lisättiin liuokseen, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sitten lisättiin hitaasti heksaania (200 ml). Seoksen sekoittamisen jälkeen 0 °C:ssa kiteinen sakka suodatettiin, pestiin kahdesti di-isopropyylieetterin (30 ml) ja etyyliasetaatin 2 : 1 seoksella ja kuivattiin antamaan kaavan (III) valkoinen kiteinen otsikkoyhdiste (35,93 g, 87,90 %), sp: 103 - 106 °C, $[\alpha]_D$ = -47 ° (c = 1, etyyliasetaatti).

IR spektri (Zeiss Specord M-80 tyyppisellä spektrometrillä) (KBr, cm^{-1}: 3380 (OH), 3030 (CH, aromaattinen), 2980,

2960, 2920, 2860 (CH, alifaattinen), 1600, 1590, 1570, 1500 (aromaattinen rengasvärähtely), 1090 (C-O-C), 1000 [C-O-(H)], 750, 700 (monosubst. aromaatti).

^{1}H-NMR spektri (Bruker WP 80 laitteella, $CDCl_3$, TMS standardi, δ ppm): 7,23 (s, 5H, aromaattinen H), 5,64, 5,51 (d, 1H, 3-H), 4,63 (m, 1H, 1-H), 3,90 (1H, 7-H), 3,60 (1H, 3'-H).

Tuote on ekso- ja endo-isomeerien 1 : 1 seos.

Esimerkki 10

13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$:n [kaavan (II) yhdiste] valmistus

4-karboksibutyyli-trifenyylifosfoniumbromidia (147,2 g, 3,32 mmoolia) ja kaliumtert-butoksidia (186 g, 1,66 mmoolia) lisättiin liuokseen, jossa oli 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2,5-dihydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-2H-syklopenta[b]furaania (33,9 g, 110,7 mmoolia) [kaavan (III) yhdiste] tetrahydrofuraanissa (500 ml) ja liuos jäähdytettiin -25 °C:seen. Seosta sekoitettiin ensin -20 °C:ssa, sitten 0 °C:ssa yhteensä kuusi tuntia, sitten pH säädettiin arvoon 8 - 9 lisäämällä 2 M vesipitoista natriumvetysulfaattiliuosta ja tetrahydrofuraani tislattiin pois alennetussa paineessa. Veden (200 ml) lisäämisen jälkeen jäännökseen, seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sakka suodatettiin, pestiin kahdesti kylläs-tetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella (2 x 200 ml) ja sitten kahdesti vedellä (2 x 100 ml). Yhdistetty vesipitoinen faasi pestiin kahdesti metyleenikloridilla (2 x 150 ml), pH-arvo säädettiin arvoon 3,4 käyttäen natriumvetysulfaattiliuosta ja uutettiin sitten kahdesti etyyliasetaatilla (2 x 500 ml). Yhdistetty etyyliasetaattifaasi pestiin kahdesti suolaliuoksella (2 x 100 ml) ja haihdutettiin. Paksua nestemäistä suspensiota ravisteltiin asetonissa (100 ml) 10 minuuttia, sakka suodatettiin, pestiin kuusi kertaa 100 ml:lla 40 : 25 (tilavuus) di-isopropyyli-eetterin ja asetonin seosta ja suodos haihdutettiin alen-

netussa paineessa antamaan kaavan (II) otsikkoyhdiste öljymäisenä jäännöksenä 85 %:n saantona, joka voidaan muuttaa kaavan (I) yhdisteeksi puhdistamatta.

Esimerkki 11

13,14-dihydro-17-fenyyli-18,19,20-trinor-1-$PGF_{2\alpha}$:n [kaavan (II) yhdiste] valmistus

Sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli 4-karboksibutyylitrifenyylifosfoniumbromidia (5,32 kg) THF:ssä (40 l) typen paineessa 0 - 5 °C:ssa, lisättiin kaliumbutoksidia (4,49 kg) ja sekoitettiin 20 minuuttia huoneenlämpötilassa. Saatuun oranssinpunaiseen ilydiliuokseen -15/-10 °C:ssa lisättiin kaavan (III) yhdistettä (1,23 kg) THF:ssä (8 l) ja seosta sekoitettiin 4 - 7 tuntia (TLC seuranta). Reaktioseos laimennettiin vedellä (25 l), pestiin tolueenilla (25 l) ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesikerros pestiin kloroformilla (3 x 6 l), tehtiin happamaksi natriumvetysulfaatilla 2 M (15 l), uutettiin AcOEt:llä (18 l ja 22 x 6 l), peräkkäisesti. Orgaaninen kerros pestiin 15-%:isella natriumkloridiliuoksella (2 x 6 l), kuivattiin natriumsulfaatilla (0,4 kg) ja suodatettiin. Sakka pestiin kahdesti AcOEt:llä (4 l). Liuotin poistettiin tyhjössä, lietettä ravisteltiin DIPE:asetonissa 2 : 1 (18 l) trifenyylifosfoksidisivutuotteen kiteyttämiseksi, joka poistettiin suodattamalla, pestiin DIPE:asetonilla 1 : 1 (4 x 3 l). Orgaaninen kerros väkevöitiin tyhjössä antamaan kaavan (II) yhdiste, jota käytettiin suoraan eristämättä seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 12

13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-isopropyyliesterin [kaavan (I) yhdiste] valmistus

Vedettömän kaliumkarbonaatin (22,95 g) ja isopropyylijodidin (37,55 g, 221,4 mmoolia) lisäämisen jälkeen liuokseen, jossa oli raakaa 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$ 200 ml:ssa kuivaa dimetyyliform-

amidia (50,64 g, 110,7 moolia), joka oli saatu esimerkistä 6, seosta sekoitettiin 50 °C:ssa viisi tuntia, sitten reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli vettä (900 ml), 2 M natriumvetysulfaattiliuosta (120 ml) ja etyyliasetaattia (500 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin lisämäärällä etyyliasetaattia (500 ml). Yhdistetty etyyliasetaattifaasi pestiin peräkkäisesti kahdella 2-%:isella litiumkloridiliuoksella (2 x 500 ml), kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella (100 ml) ja kahdesti suolaliuoksella (2 x 200 ml), kuivattiin ja etyyliasetaatti haihdutettiin alennetussa paineessa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (1 kg), joka sisälsi silikonigeeliä, käyttäen metyleenikloridin ja isopropanolin 20 : 1 seosta eluenttina, sitten silikageelillä (900 g) käyttäen etyyliasetaatin ja heksaanin 1 : 1 seosta eluenttina antamaan haihduttamisen jälkeen väritön öljymäinen otsikkoyhdiste (16 g), jolla on kaava (I), R_f = 0,42 (di-isopropyylieetteri/asetoni/vesi 40 : 25 : 1), $[\alpha]_D$ = +34° (c = 1, asetonitriili).

IR spektri (Zeiss Specord M-80 tyyppisellä spektrometrillä käyttäen nestekalvo menetelmää NaCl kalvojen välissä) (cm^{-1} 3400 (OH), 3060 (CH, aromaattinen), 2990, 2930, 2860 (CH, alifaattinen), 1730 (C=O), 1600, 150 (aromaattinen rengasvärähtely), 1110 (C-O-C), 750, 700 (monosubst. aromaatti).

^{1}H-NMR spektri (Bruker AC 400 laitteella, $CDCl_3$, TMS sisäisenä standardina, δ ppm):

7,24 (s, 5H, aromaattinen H), 5,44 (dd, 1H, 6-H), 5,41 (dd, 1H, 5-H), 4,99 (m, 1H, -CH- isopropanoli), 4,17 (s, 1H, 9-H), 3,94 (s, 1H, 11-H), 3,66 (m, 1H, 15-H).

Esimerkki 13

13,14-dihydro-17-fenyyli-18,19,20-trinor $PGF_{2\alpha}$-isopropyyliesterin [yleisen kaavan (I) yhdiste, jossa R on isopropyyliryhmä] valmistus

Kaavan (II) raakaan tuotteeseen liuotettuna DMF:ään (6 l), lisättiin kaliumkarbonaattia (1,24 kg) ja isopro-

pyylijodidia (1,15 l) ja seos lämmitettiin 45 - 50 °C:seen 5 - 7 tunniksi, jona aikana reaktio oli päättynyt (TLC seuranta). Seos laimennettiin vedellä (2,8 l), tehtiin happamaksi pH-arvoon 2 - 3 natriumvetysulfaatilla 1 M (13 l). Vesikerros uutettiin AcOEt : heksaanilla 3 : 2 (3 x 9 l), minkä jälkeen orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x 4 l) ja kuivattiin natriumsulfaatilla (1,5 kg) ja suodatettiin. Sakka pestiin AcOEt:llä (2 x 1,5 l) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan otsikkoyhdiste vaaleanruskeana öljynä. Raaka öljy (2,7 kg) altistettiin kahdesti pylväskromatografialle silikageelillä.

Raaka öljy liuotettiin DIPE : asetoniin 3 : 1 (6 l) ja kromatografoitiin silikageelillä (70 kg) käyttäen DIPE:asetonia 3 : 1 (1200 l), eluenttina ja viisi jaetta kerättiin seuraavassa järjestyksessä; I (280), II (50), III (10), IV (270) ja V (70 l), vastavasti. Jae 4 sisälsi suurimman määrän tuotetta (TLC seuranta), joka väkevöitiin tyhjössä. Saatu öljy liuotettiin dikloorimetaaniin (6 l) ja kromatografoitiin silikageelillä (20 kg) käyttäen eluointigradienttia dikloorimetaanilla (20 l) ja dikloorimetaani:isopropanolilla 40 : 1 (61,5 l), 30 : 1 (20,7 l) ja 5 : 1 (60 l), peräkkäisesti. Viisi jaetta kerättiin seuraavassa järjestyksessä; I (127 l), II (0,5 l), III (0,5 l), IV (12 l) ja V (5 l), vastaavasti. Jakeiden puhtaus tutkittiin TLC:llä ja HPLC:llä. Jae IV havaittiin puhtaaksi. Liuotin poistettiin tyhjössä, keltaista öljyä käsiteltiin aktiivihiilellä (0,11 kg) isopropanolissa (6,2 l), suodatettiin ja pestiin isopropanolilla (2 x 0,56 l). Liuotin poistettiin tyhjössä (0,2 baaria) 40 - 50 °C:ssa antamaan otsikkoyhdiste puhtaana värittömänä kellertävänä öljysaantona (0,96 kg, 55,5 %).

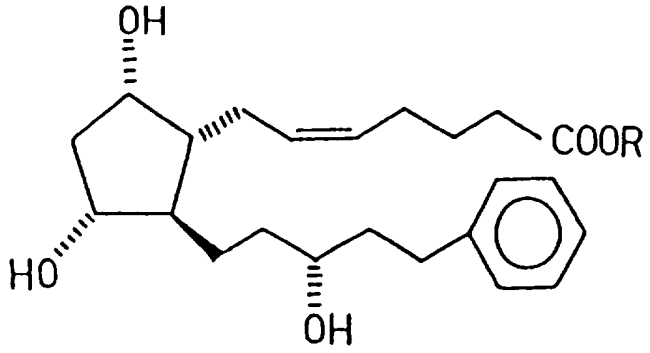
Esimerkki 14

3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2,5-dihydroksi-4-[5'-fenyyli-3'-(R)-hydroksi-1'-pentyyli)-2H-syklopenta-[b]furaanin (kaavan (III) yhdiste] valmistus

Liuos, jossa oli 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi-2H-syklopenta[b]furaania (6,8 g, 14 mmoolia) vedettömässä toluolissa (82 ml), jäähdytettiin -80 °C:seen ja di-isobutyylialumiinihydridiä (9,1 g, 64 mmoolia) liuotettuna vedettömään tolueeniin (31 ml) lisättiin tipoittain jäähdyttäen. Reaktioseosta sekoitettiin lämpötilassa -70 °C - -80 °C kunnes reaktio oli täydellinen (n. yksi tunti). Sitten reaktioseos kaadettiin 1 M natriumvetysulfaattiliuokseen (204 ml), sekoitettiin 45 minuuttia ja faasien erottamisen jälkeen vesipitoiseen faasiin jäänyt tuote uutettiin etyyliasetaattiin. Yhdistämisen jälkeen orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja siirrettiin pylvääseen, jossa oli silikageeliä (34 g) ja tolueenia (60 ml). Haluttu tuote eluoitiin seoksella, jossa oli tolueenia ja etyyliasetaattia. Jae, joka sisälsi puhdasta tuotetta, haihdutettiin 20 - 25 ml:n tilavuudeksi ja tuote kiteytettiin käyttäen di-isopropyylieetteriä (65 ml). Saatu tuote pestiin seoksella, jossa oli di-isopropyylieetteriä ja etyyliasetaattia, antamaan otsikkoyhdiste (2,8 g), jolla oli kaava (III), sp: 103 - 106 °C.

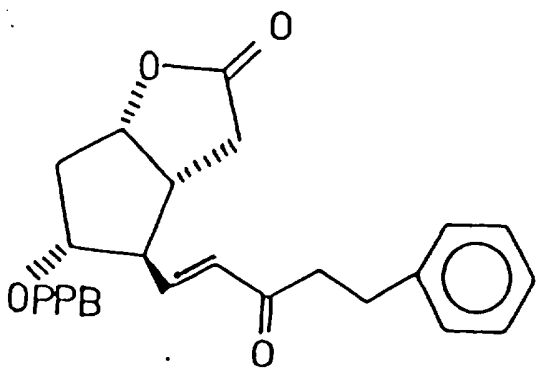
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-estereiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I), jossa R on tyydyttynyt tai tyydyttymätön haarautunut, haarautumaton tai syklinen C_{1-7}-alkyyli- tai fenyyli- tai bentsyyliryhmä



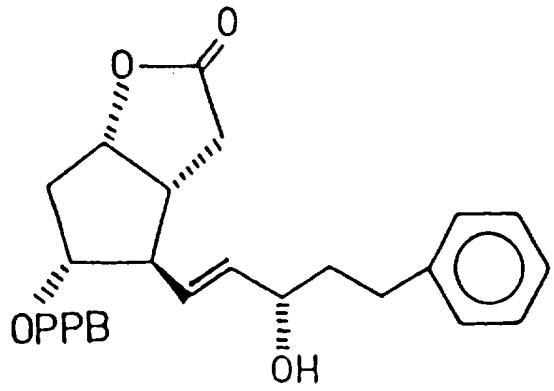
(I)

t u n n e t t u siitä, että pelkistetään oksoryhmä sivuketjussa yhdisteessä, jolla on kaava (VII)



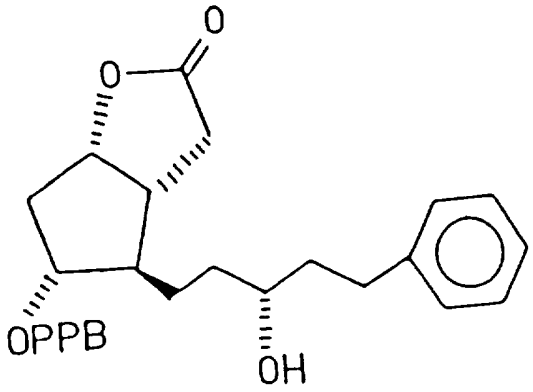
(VII)

transformoidaan saatu 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksipent-1'-eniili]-5-(4'-fenyyli-bentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaani, jolla on kaava (VI)



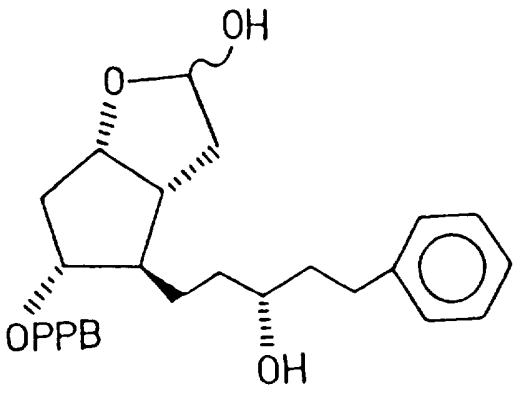
(VI)

hydraamalla3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaaniksi, jolla on kaava (V)



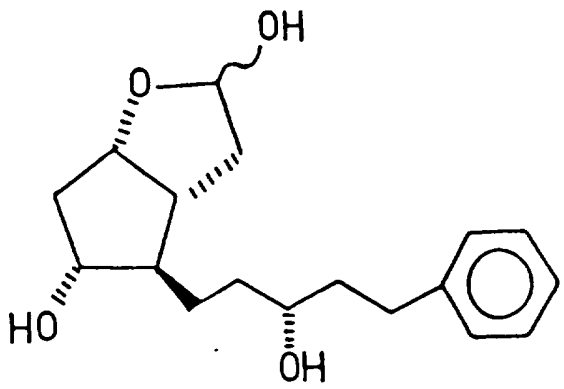
(V)

pelkistetään kaavan (V) yhdiste 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-hydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaaniksi, jolla on kaava (IV)



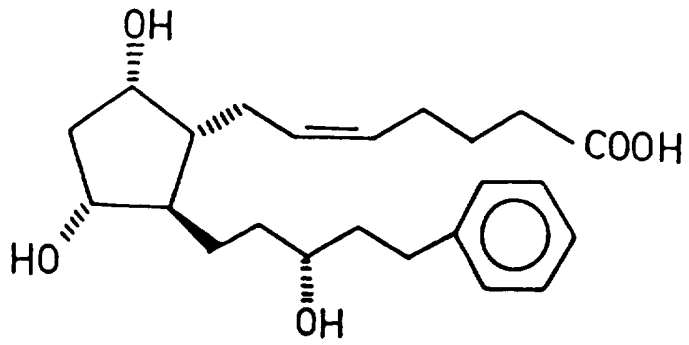
(IV)

poistetaan suojaryhmä kaavan (IV) yhdisteestä antamaan 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2,5-dihydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-2H-syklopenta[b]furaani, jolla on kaava (III)



(III)

sitten transformoidaan kaavan (III) yhdiste antamaan 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$, jolla on kaava (II)



(II)

käyttäen 4-karboksibutyyli-trifenyylifosfoniumhalidia ja lopuksi, transformoidaan kaavan (II) yhdiste yhdisteellä, jolla on yleinen kaava R-X, jossa R:llä on sama merkitys kuin edellä on esitetty, X on halogeeni, sulfaatti, mesyyli, tosyyli tai mikä tahansa muu sopiva ryhmä, 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyyli-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-estereiksi, joilla on yleinen kaava (I).

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään kaavan (VII) yhdiste

käyttäen litiumtri(sek-butyyli)boorihydridiä tai natriumboorihydridiä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydrataan kaavan (VI) yhdiste palladium/hiilikatalyytin läsnäollessa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydrataan kaavan (VI) yhdiste natriumsuolojen läsnäollessa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään kaavan (V) enoniyhdiste enoliyhdisteeksi, jolla on kaava (IV), käyttäen di-isobutyylialumiinihydridiä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että poistetaan 4-fenyylibentsoyylioksisuojaryhmä kaavan (IV) yhdisteestä käyttäen kaliumkarbonaatin ja metanolin seosta.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saatetaan kaavan (III) yhdiste reagoimaan 4-karboksibutyylitrifenyylifosfoniumbromidin kanssa kaliumtert-butoksidin läsnäollessa eetterityyppisessä liuottimessa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkyloidaan kaavan (II) $PGF_{2\alpha}$-johdannainen isopropyylijodidilla kaliumkarbonaatin läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että eristetään (erotetaan) kaavojen (VI), (V) ja (III) yhdisteet valmistusmenetelmän edetessä, lähtien kaavan (VII) yhdisteestä ja, haluttaessa, puhdistetaan ne uudelleenkiteyttämällä.

10. Patentivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään kaavan (V) yhdiste ja poistetaan 4-fenyylibentsoyylioksisuojaryhmä saadusta kaavan (IV) enoliyhdisteestä käyttäen di-isobutyylialumiinihydridiä tolueenissa.

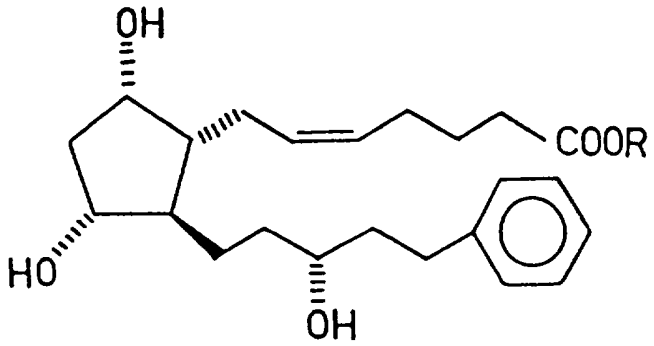
11. 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2,5-dihydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-2H-syklopenta[b]furaani, jolla on kaava (III).

12. 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-hydroksi-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaani, jolla on kaava (IV).

13. 3,3a,4,5,6,6a-heksahydro-2-okso-4-[5'-fenyyli-3'(R)-hydroksi-1'-pentyyli]-5-(4'-fenyylibentsoyylioksi)-2H-syklopenta[b]furaani, jolla on kaava (V).

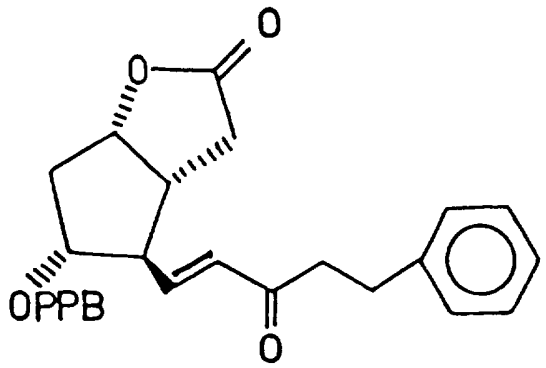
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyl-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-estrar med den allmänna formeln (I), vari R är en mättad eller omättad rakkedjad, förgrenad eller cyklisk C_{1-7}-alkyl- eller fenyl- eller bensylgrupp



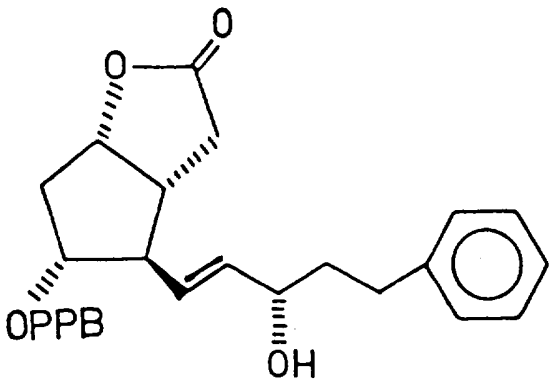
(I)

k ä n n e t e c k n a t därav, att man reducerar oxogruppen i sidokedjan i föreningen med formeln (VII)



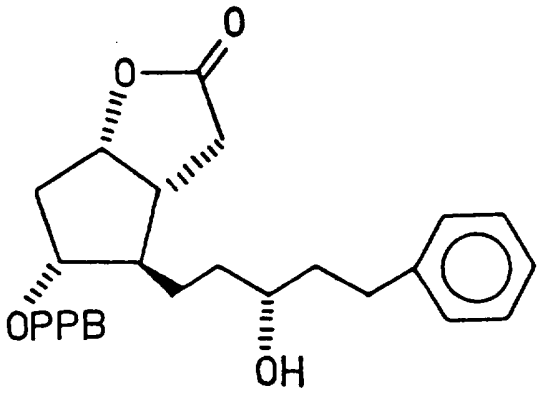
(VII)

omvandlar det erhållna 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2-oxo-4-[5'-fenyl-3'(R)-hydroxipent-1'-enil]-5-(4'-fenylbensoyloxi)-2H-cyklopenta[b]furan med formeln (VI)



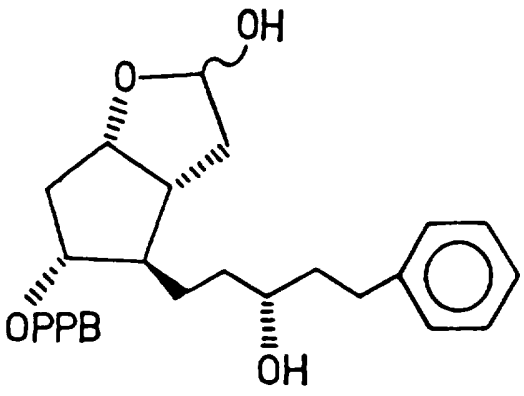
(VI)

genom hydrering till 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2-oxo-4-[5'-fenyl-3'(R)-hydroxi-1'-pentyl]-5-(4'-fenylbensoyloxi)-2H-cyklopenta[b]furan med formeln V



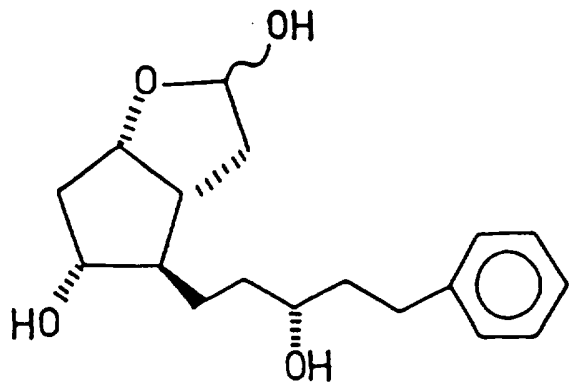
(V)

reducerar föreningen med formeln (V) till 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2-hydroxi-4-[5'-fenyl-3'(R)-hydroxi-1'-pentyl]-5-(4'-fenylbensoyloxi)-2H-cyklopenta[b]furan med formeln (IV)



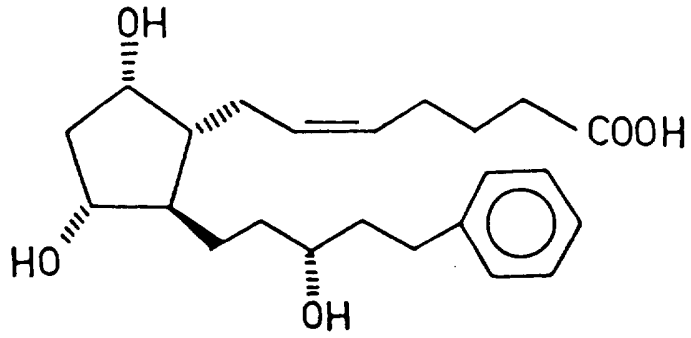
(IV)

avlägsnar skyddsgruppen från föreningen med formeln (IV) för erhållande av 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2,5-dihydroxi-4-[5'-fenyl-3'(R)-hydroxi-1'-pentyl]-2H-cyklopenta[b]furan med formeln (III)



(III)

varefter man omvandlar den erhållna föreningen med formeln (III) till 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyl-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$ med formeln (II)



(II)

genom användning av 4-karboxibutyl-trifenylfosfoniumhalogenid, och slutligen, omvandlar föreningen med formeln (II) med en förening med den allmänna formeln R-X, vari R har ovan definierade betydelse, X är halogen, sulfat, mesyl, tosyl eller någon annan lämplig grupp, till 13,14-dihydro-15(R)-17-fenyl-18,19,20-trinor-$PGF_{2\alpha}$-estrar med den allmänna formeln (I).

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reducerar föreningen med formeln (VII) genom användning av litiumtri(sec-butyl)borhydrid eller natriumborhydrid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man hydrerar föreningen med formeln (VI) i närvaro av en palladium/kolkatalysator.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man hydrerar föreningen med formeln (VI) i närvaro av natriumsalter.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man reducerar enonföreningen med formeln (V) till enolföreningen med formeln (IV) genom användning av di-isobutylaluminiumhydrid.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man avlägsnar 4-fenylbensoyloxi-skyddsgruppen från föreningen med formeln (IV) genom användning av en blandning av kaliumkarbonat och metanol.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man omsätter föreningen med formeln (III) med 4-karboxibutyltrifenylfosfoniumbromid i närvaro av kalium-tert-butoxid i ett lösningsmedel av etertyp.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man alkylerar $PGF_{2\alpha}$ -derivatet med formeln (II) med isopropyljodid i närvaro av kaliumkarbonat i ett organiskt lösningsmedel.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man isolerar (separerar) föreningarna med formlerna (VI), (V) och (III) medan syntesen pågår, utgående från föreningen med formeln (VII) och, om önskvärt, renar dem genom omkristallisation.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man utför reduktionen av föreningen med formeln (V) och avlägsningen av 4-fenylbensoyl-oxi-skyddsgruppen från den erhållna enolföreningen med formeln (IV) genom användning av di-isobutylaluminiumhydrid i toluen.

11. 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2,5-dihydroxi-4-[5'-fenyl-3'(R)-hydroxi-1'-pentyl]-2H-cyklopenta[b]furan med formeln (III).

12. 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2-hydroxi-4-[5'-fenyl-3'(R)-hydroxi-1'-pentyl]-5-(4'-fenylbensoyloxi)-2H-cyklopenta[b]furan med formeln (IV).

13. 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2-oxo-4-[5'-fenyl-3'-(R)-hydroxi-1'-pentyl]-5-(4'-fenylbensoyloxi)-2H-cyklopenta[b]furan med formeln (V).