



C (45) Patenttihakemus  
Patent publicerat 10.10.1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 69/732, 69/716, 233/24,  
233/74, 235/44, 275/34

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	861687
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.04.86
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	22.04.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	24.10.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.12.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
23.04.85 GB 8510277 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Glaxo Group Limited, Clarges House, 6-12 Clarges Street, London, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Collington, Eric W., 28 Watton Road, Knebworth, Hertfordshire, United Kingdom, (GB)  
 2. Finch, Harry, 19 Hensley Close, Hitchin, Hertfordshire, United Kingdom, (GB)  
 3. Judd, Duncan B., 24 St Margarets Road, St Margarets, Ware, Hertfordshire,  
 United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

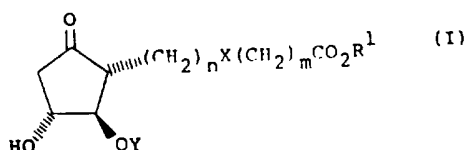
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten syklopentyylieetterien valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara syklopentyleterar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

-----

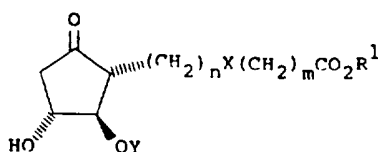
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa (I)



jossa n on 1 tai 2; m on 2-5- ja X on -CH=CH- tai -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; tai m on 1-4 ja X on -CH=C=CH-; R<sup>1</sup> on fenyyli-, substituoitu fenyyli- tai naftyyli-ryhmä; ja Y on substituoitu tai substituoinaton 3-fenoksi-2-hydroksipropyyliryhmä. Nämä yhdisteet estävät mahahapon eritystä ja saavat aikaan gastrointestinaalisen solujen suojauksen, ja ne voidaan formuloida haavuumien hoidossa käytettäväksi.

Uppfinningen avser föreningar med formeln (1),



vari n är 1 eller 2; m är 2-5 och X är -CH=CH- eller -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; eller m är 1-4 och X är -CH=C=CH-; R<sup>1</sup> är fenyl, substituerad fenyl eller naftyl; Y är substituerad eller osubstituerad 3-fenoksi-2-hydroxipropyl. Dessa föreningar hämmar gastrisk syrasekretion och ger gastrointestinalt cytoskydd, och kan formuleras för användning vid behandlingen av magsår.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten syklopentyylietterien valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten syklopentyylieetterien valmistamiseksi.

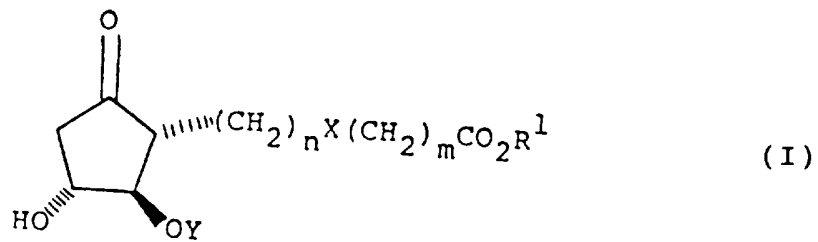
Prostaglandiini E<sub>2</sub> on luonnossa esiintyvä aine, jolla on monia fysiologisia vaikutuksia. Se esimerkiksi estää mahahapon eritystä ja saa aikaan gastrointestinaalisen solujen suojauksen, alentaa verenpainetta, stimuloi ja relaksoi pehmeätä lihasta, estää verihiutaleiden aggregoitumista sekä estää lipolyysiä.

15 Synteettiset PGE<sub>2</sub>-analogit tarjoavat mahdollisuuden erilaiseen voimakkuuteen, vaikutuksen pitempään keston ja vaikutuksen suurempaan selektiivisyyteen, ja siksi niillä on huomattavaa mielenkiintoa.

20 Monia erilaisia PGE<sub>2</sub>-analogeja on tätä ennen ehdotettu käytettäväksi lääkkeissä, mutta ainoastaan yhdessä tapauksessa on tässä yhteydessä ehdotettu 13-oksahdisteitä. GB-patenttijulkaisu 2 082 176 A kuvaa yhdisteryhmää, johon sisältyvät 2-(heptyylioksi)-3-hydroksi-5-oksosyklopentaaniheptaanihappo ja sen 15-hydroksijohdannainen. Näiden yhdisteiden mainitaan estävän verihiutaleiden aggregoitumista ja omaavan keuhkoputkea laajentavaa vaikutusta, ja niitä ehdotetaan käytettäväksi antitromboottisina tai antiastmaattisina aineina.

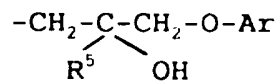
25 Nyt on löytynyt uusi sellaisten syklopentyylieettereiden ryhmä, joilla on PGE<sub>2</sub>-tyyppinen vaikutus. Tähän ryhmään kuuluvilla yhdisteillä on erityisen käyttökelpoinen biologinen vaikutusprofiili. Erityisesti niillä on osoitautunut olevan suuri voimakkuus ja pitkä vaikutuksen kesto, mitä tulee mahahapon erityksen estoon ja gastrointestinaaliseen solujen suojaukseen, ja siksi niillä on mielenkiintoa haavaumien hoidossa.

35 Keksintö koskee siten menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisen syklopentyylieetterin valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava I



jossa n on 1 tai 2, m on 2-5 ja X on cis- tai trans-CH=CH- tai -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, tai m on 1-4 ja X on -CH=C=CH-, R<sup>1</sup> on

- 10 (a) fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C<sub>1-4</sub>-alkoksyyli-, C<sub>1-4</sub>-alkanoyyli-, metyyli- tai metyyli-sulfonyyli-ryhmällä, ryhmällä -COOR<sup>2</sup>, jossa R<sup>2</sup> on C<sub>1-4</sub>-alkyyliryhmä, ryhmällä -NHCOR<sup>2</sup>, jossa R<sup>2</sup> merkitsee samaa kuin edellä tai on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksyyli-ryhmällä, ryhmällä CH<sub>3</sub>CONH-, ryhmällä -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat kumpikin vety tai C<sub>1-4</sub>-alkyyliryhmä, tai ryhmällä -NHCONH<sub>2</sub> tai -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHC(=O)CH<sub>3</sub>, tai
- 15 (b) naftyyli, ja Y on
- 20



25 jossa R<sup>5</sup> on vety- tai metyyli-ryhmä ja Ar on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai C<sub>1-4</sub>-alkyyliryhmällä.

30 On huomattava, että tässä esitetty rakennekaava sulkee sisäänsä kunkin kysymyksessä olevan yhdisteen enantiomeerit samoin kuin enantiomeerien seokset, mukaan luetuina rasemaatit.

35 Yleensä sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa sillä hiiliatomilla, johon ryhmä -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOR<sup>1</sup> on liittynyt, ja/tai sillä hiiliatomilla, johon ryhmä -OH on liittynyt (erityisesti ensin mainitulla hiiliatomilla) on R-konfiguraatio, ja sellaisia isomeerejä sisältävät seokset ovat edullisia.

Edellä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden määrittelyssä mainitut alkyyliryhmät voivat olla suoria tai haaroittuneita.

Yhdisteissä, joissa X on  $-\text{CH}=\text{CH}-$  tai  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , m on edullisesti 3, kun n on 1, ja 2 tai 4, kun n on 2, X:n ollessa  $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-$  m on edullisesti 2, kun n on 1, ja 1 tai 3, kun n on 2.

Ollessaan  $-\text{CH}=\text{CH}-$  X on edullisesti cis- $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

Ollessaan substituoitu fenyyli-ryhmä  $\text{R}^1$  voi olla esimerkiksi fenyyli, joka sisältää meta-, orto- tai erityisesti para-asemassa substituentin, joka on metoksyyli-, etoksyyli-, propoksyyli-, butoksyyli-, asetyyli-, propionyyli-, metyyli- tai metyyli-sulfonyyliryhmä, ryhmä  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  tai  $-\text{NHCOCH}_3$ , bentsoyyliamino-, (asetyyliamino)bentsoyyliamino- tai hydroksibentsoyyliaminoryhmä tai ryhmä  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCONH}_2$  tai  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ .

Erityisen käyttökelpoisia ryhmän  $\text{R}^1$  substituentteja ovat metoksyyli-, asetyyli-, metyyli- ja metyyli-sulfonyyliryhmä,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ , bentsoyyliamino-, (p-asetyyliamino)bentsoyyliamino- ja p-hydroksibentsoyyliaminoryhmä,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCONH}_2$  ja  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCONH}_2$ .

Ryhmä  $\text{R}^1$  on edullisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, jossa substituentti voi sijaita meta-, orto- tai erityisesti para-asemassa, tai 2-naftyyli-ryhmä.

Yhdisteet, joissa  $\text{R}^1$  on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu (erityisesti para-asemassa sijaitsevalla) metoksyyli- tai asetyyli-ryhmällä, ryhmällä  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  tai  $-\text{NHCOCH}_3$ , bentsoyyliaminoryhmällä tai ryhmällä  $\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  tai  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ , tai joissa  $\text{R}^1$  on 2-naftyyli-ryhmä, ovat erityisen käyttökelpoisia.

Fenyyli-ryhmän  $\text{Ar}$  ollessa substituoitu substituentti voi sijaita meta-, orto- tai para-asemassa ja olla esimerkiksi metyyli-, kloori tai bromi. Fenyyli-ryhmä sisältää edullisesti vain yhden ainoan substituentin, nimenomaan para-asemassa. Yleensä  $\text{Ar}$  on edullisesti fenyyli-ryhmä tai

halogeenilla, erityisesti fluorilla tai kloorilla substituoitu fenyyli-ryhmä.

Edellä ilmoitetut preferenssit pätevät sekä erikseen että yhdistettyinä yhteen tai useampaan muuhun mainittuun preferenssiin.

Edullisella keksinnön mukaisesti valmistetulla yhdisteryhmällä on siten kaava (I), jossa X on  $-\text{CH}=\text{CH}-$  tai  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ja n on 1 ja m on 3 tai n on 2 ja m on 2, tai X on  $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-$  ja n on 1 ja m on 2 tai n on 2 ja m on 1 tai 3;

$\text{R}^1$  on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu (edullisesti para-asemassa sijaitsevalla) metoksyyli- tai asetyyli-ryhmällä, ryhmällä  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  tai  $-\text{NHCOCH}_3$ , bentsoyyliaminoryhmällä tai ryhmällä  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  tai  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ , tai  $\text{R}^1$  on 2-naftyyli-ryhmä;

$\text{R}^5$  on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; ja

Ar on fenyyli-ryhmä tai fluorilla tai kloorilla substituoitu fenyyli-ryhmä.

Ne tätä tyyppiä olevat yhdisteet, joissa sillä hiiliatomilla, johon ryhmä  $-(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^1$  on liittynyt, on R-konfiguraatio, ovat erityisen edullisia. Erityisen edullisia tämän tyyppisiä yhdisteitä ovat sellaiset, joissa  $\text{R}^1$  on (edullisesti para-asemassa sijaitsevalla) bentsoyyliaminoryhmällä tai ryhmällä  $-\text{CONH}_2$ , erityisesti ensin mainitulla ryhmällä, substituoitu fenyyli-ryhmä.

Erityisen käyttökelpoisen ryhmän kaavan I mukaisia yhdisteitä muodostavat seuraavat:

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R'), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-asetyylifenyyli[7-[3-hydroksi-2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(asetyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];

[1R-[1 $\alpha$ , (Z, S\*), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(+)-4-[2-(asetyyliamino)-3-amino-oksopropyyli]fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentyyli)-5-heptenoaatti];

5 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(aminokarbonyyli)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksopentyyli)-5-heptenoaatti];

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-3-bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentyyli)-5-heptenoaatti];

10 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(N,N-dimetyyliaminokarbonyyli)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentyyli)-5-heptenoaatti];

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-metyyli-4-[[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentyyli)-5-oksosyklopentyyli]-1-okso-5-heptenyli]oksi]bentsoaatti;

15 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-2-naftyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentyyli)-5-heptenoaatti];

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B, 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-2-metyyli-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentyyli)-5-heptenoaatti];

20 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B, 3 $\alpha$ ]]-4-metoksifenyyli[7-[2-[3-(4-fluorifenoksi)-2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];

25 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentyyli)-4-heptenoaatti];

[1R-[1 $\alpha$ , 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-bentsoyyliamino)fenyyli[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentaani-heptanoaatti]; ja

30 [1R-[1 $\alpha$ (E), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-aminokarbonyyli)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-5-oksosyklopentyyli)-5-heptenoaatti].

Erityisen käyttökelpoisen ryhmän tämältyyppisiä  
 35 yhdisteitl muodostavat

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-asetyylifenylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentylyli]-5-heptenoaatti];

5 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(asetyyliamino)fenylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentylyli]-5-heptenoaatti];

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliaamino)fenylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentylyli]-5-heptenoaatti];

10 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(aminokarbonyyli)fenylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentylyli]-5-heptenoaatti];

15 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-3-(bentsoyyliaamino)fenylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentylyli]-5-heptenoaatti];

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(N,N-dimetyyliaminokarbonyyli)fenylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentylyli]-5-heptenoaatti];

20 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-metyyli-4-[[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentylyli]-1-okso-5-heptenylyli]oksi]bentsoaatti;

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-2-naftylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentylyli]-5-heptenoaatti];

25 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B, 3 $\alpha$ ]]-4-metoksi-4-fenylyli-[7-[2-[3-(4-fluorifenoksi)-2-hydroksi-3-propoksi]-3-hydroksi-5-oksosyklopentylyli]-5-heptenoaatti];

30 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliaamino)fenylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentylyli]-4-heptenoaatti]; ja

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliaamino)fenylyli[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-propoksi)-5-oksosyklopentaaniheptanoaatti.

35 Vielä erään tärkeän ryhmän kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joilla on erityisen hyödyllisiä fysikokemialli-

sia ominaisuuksia, jotka tekevät ne erityisen sopiviksi farmaseuttiseen formulointiin, muodostavat

- 5 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-asetyylifenylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(asetyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- 10 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-[4-(asetyyliamino)bentsoyyliamino]fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- 15 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(aminokarbonyyli)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- [1R-[1 $\alpha$ (Z, S\*), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-(+)-4-[2-asetyyliamino)-3-amino-3-oksopropylyli]fenyyli-[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- 20 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R'), 3 $\alpha$ ]]-(-)-3-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-metyyli-4-[[7-3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-1-okso-5-heptenylyli]oksi]bentsoaatti];
- 25 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-2-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- 30 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-2-naftyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksipropoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2 $\beta$ (R\*), 3 $\alpha$ ]]-4-(metyylisulfonyyli)[7-[3-hydroksi-2-[2-hydroksi-3-[4-metyylitio)fenoksi]propoksi]-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];
- 35



[1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti];

5 [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[9-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-7-noneoaatti; ja

[1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentaaniheptanoaatti].

10 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet estävät mahahapon eritystä, mikä voidaan osoittaa määrittämällä esimerkiksi niiden kyky estää histamiinilla aiheutettuja erityisreaktioita rotan perfusoidussa mahalaukussa noudattaen M. N. Ghoskin ja Schildin menetelmää [Br. J. Pharmacol. 13

15 (1958), 54] muunnettuna M. E. Parson'in (filosofian tohtoriväitöskirja, University of London, 1969) mukaisesti.

Yhdisteet saavat myös aikaan gastrointestinaalisen solujen suojauksen, mikä voidaan osoittaa määrittämällä esimerkiksi niiden kyky estää etanolilla aiheutettuja leesioita tajuissaan olevalla rotalla noudattaen Robert et

20 al.:n [Gastroenterology 77 (1979) 433] menetelmää muunnettuna siten, että ennen testattavien yhdisteiden antamista annetaan 5 mg/kg indometasiinia subkutaanisesti.

Yhdisteillä on siten mielenkiintoa haavaumien ehkäisemisessä ja hoidossa. Niitä voidaan käyttää myös muiden mahahapon liikaerityksestä seurauksena olevien tilojen hoisossa. Ne voidaan formuloida tavanomaisella tavalla

25 yhtä tai useampaa farmaseuttista kantaja-ainetta käyttäen esimerkiksi oraalisesti, bukkalisesti, parenteraalisesti tai rektaalisesti annettavaan muotoon.

30

Yhdisteet voidaan formuloida suun kautta annettavaan muotoon, kuten esimerkiksi tableteiksi, kapseleiksi, pulvereiksi, liuoksiksi tai siirapeiksi, joita valmistetaan tavanomaisin keinoin käyttämällä hyväksyttäviä täyteaineita.

35

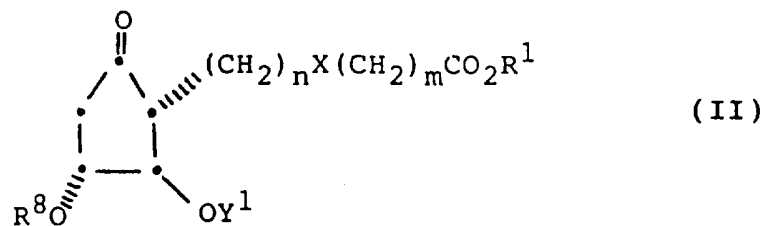
Yhdisteet voidaan formuloida parenteraalisesti bolusinjektioina tai jatkuvana infuusiona annettaviksi.

Ruiskeina annettaviksi tarkoitetut formulat voivat olla yksikköannosmuodossa ampulleissa tai monta annosta sisältävissä säiliöissä, joihin on lisätty säilymistä edistävää ainetta.

Bukkaalista antoa varten yhdisteet voidaan formuloida tableteiksi tai pastilleiksi tavanomaisella tavalla, ja rektaaliseen antoon voidaan käyttää sellaisia koostumuksia kuin peräpuikot tai ummetusperäruiskeet, jotka sisältävät esimerkiksi tavanomaisia peräpuikkopohjia, kuten kaakaovoita tai muuta glyseridiä.

Yhdisteet annetaan edullisesti suun kautta esimerkiksi määrinä 0,5 - 300 µg/kg ruumiinpainoa 1 - 4 kertaa vuorokaudessa. Parenteraalisen annon ollessa kysymyksessä yhdisteitä voidaan antaa määrinä 0,01 - 10 µg/kg ruumiinpainoa 1 - 4 kertaa vuorokaudessa. Tarkka annos määräytyy luonnollisesti potilaan iän ja tilan mukaan.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että (a) yhdisteistä, jolla on kaava II,



jossa Y<sup>1</sup> on ryhmä -CH<sub>2</sub>-C-CH<sub>2</sub>-O-Ar, Ar, n, m, X, R<sup>1</sup> ja R<sup>5</sup>

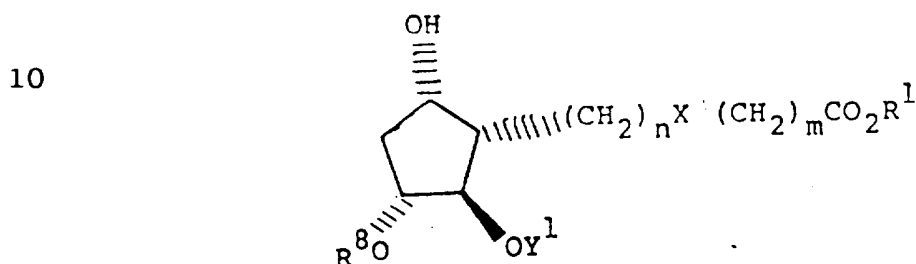
merkitsevät samaa kuin edellä ja R<sup>8</sup> on hydroksyylin suojarahma, poistetaan suojaryhmät,

(b) vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R<sup>1</sup> on vety, esteröidään ryhmällä R<sup>1</sup>OH, jossa R<sup>1</sup> merkitsee samaa kuin edellä,

(c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , pelkistetään

(d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on trans- $\text{CH}=\text{CH}-$ , vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on cis- $\text{CH}=\text{CH}-$ , isomeroidaan, tai

(e) yhdiste, jolla on kaava



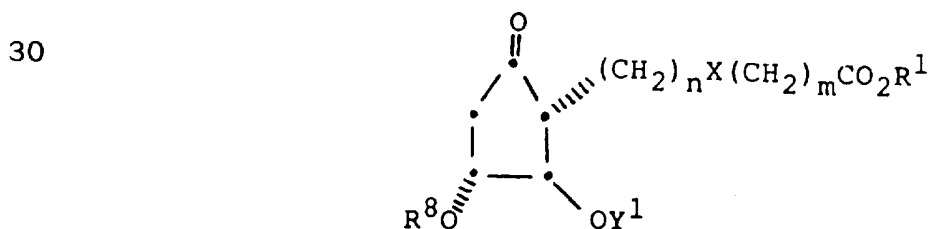
15 jossa  $\text{Y}^1$  on ryhmä  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^5)(\text{OR}^8)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}$ , Ar, n, m, X,  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^5$

merkitsevät samaa kuin edellä ja  $\text{R}^8$  on hydroksyylin suoja-ryhmä, hapetetaan ja sen jälkeen hydroksyyli-ryhmien suoja-ryhmät poistetaan.

20 Menetelmät kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi esitetään tarkemmin alla, jolloin eri ryhmät ja symbolit ovat edellä määritellyn kaltaisia ellei toisin ole ilmoitettu.

25 (a) Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa poistamalla suojaukset vastaavasta yhdisteestä, jossa rengashydroksyyli-ryhmä ja Y:n sisältämä hydroksyyli-ryhmä ovat suojattuja.

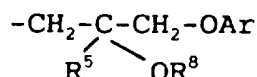
Suojatut yhdisteet vastaavat siis kaavaa (II),



35 jossa  $\text{R}^8$  on jokin sopiva hydroksyyli-ryhmän suojausryhmä,

esimerkiksi tetrahydropyran-2-yyli-, tetrahydrofuran-2-yyli-, etoksietyyli-, tri(hydroksikarbyyli)silyyli- tai aryyylimetyyliryhmä, ja Y' on ryhmä

5



10 Kaavan (II) mukaisissa yhdisteissä kahden R<sup>8</sup>-ryhmän on tarkoituksenmukaista olla samoja, mutta ne voivat ha-  
luttaessa olla erilaisia.

15 R<sup>8</sup>:n ollessa tri(hydrokarbyyli)silyyliryhmä hiilivety-  
vetysubstituentit (=hydrokarbyylisubstituentit) voivat  
olla samoja tai erilaisia, esimerkiksi C<sub>1-6</sub>-alkyyli-, C<sub>2-6</sub>-  
alkenyyl-, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli-, C<sub>7-20</sub>-aralkyyli- tai C<sub>6-20</sub>-  
20 aryyli-ryhmiä. Sellaisia ryhmiä ovat metyyli-, etyyli-, n-  
propyyli-, isopropyyli-, n-butyyl-, isobutyyl-, t-butyyl-  
li-, allyyli-, fenyyli- ja bentsyyli-ryhmä. Edullisia hiilivety-  
ryhmiä ovat C<sub>1-4</sub>-alkyyli-ryhmät, esimerkiksi metyyli-  
ja t-butyyliryhmä. Trimetyylisilyyli- ja t-butyylidimetyylisilyyli-ryhmä ovat erityisen edullisia.

Ollessaan aryylimetyyliryhmä R<sup>8</sup> voi sisältää jopa  
20 hiiliatomia ja olla esimerkiksi bentsyyli-, difenyyli-  
metyyli- tai trifenyylimetyyliryhmä.

25 Suojauksen poistamiseen suojatusta hydroksyyli-ryhmästä käytettävä menetelmä riippuu R<sup>8</sup>:n luonteesta, mutta yleensä voidaan käyttää happohydrolyysiä tai pelkistystä.

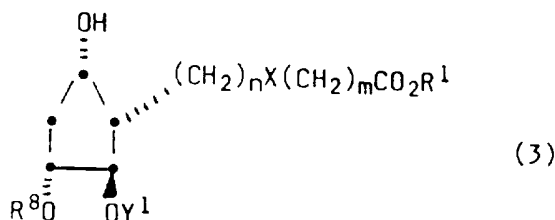
30 Niinpä esimerkiksi R<sup>8</sup>:n ollessa tetrahydropyran-2-yyli-, tetrahydrofuran-2-yyli- tai etoksietyyliryhmä suojauksen poisto voidaan toteuttaa hapolla. Sopivia happoja ovat epäorgaaniset hapot, kuten suolahappo, ja orgaaniset hapot, kuten etikka- tai trifluorietikkahappo. Sopivia liuottimia ovat eetterit (esim. dietyylieetteri, dioksaani ja tetrahydrofuraani), halogenoidut hiilivedyt (esim. dikloorimetaani), hiilivedyt (esim. tolueni), polaariset aprotiset liuottimet (esim. asetoni, asetonitrili, dimetyylisulfoksidi ja dimetyyliformamidi) ja alkoholit

(esim. metanoli, etanoli ja etyleeniglykoli). Haluttaessa liuottimia voidaan käyttää yhdessä veden kanssa. Reaktio voidaan toteuttaa missä tahansa sopivassa lämpötilassa, kuten 0-50°C:n lämpötilassa, esimerkiksi 40-50°C:ssa.

5           Tri(hydroksikarbonyyli)silyyliryhmä voidaan poistaa esimerkiksi happohydrolyysillä, esimerkiksi laimealla mi-  
neraalihapolla tai trifluorietikkahapolla, tai fluoridi-  
ionikäsittelyllä (jotka fluoridi-ionit ovat peräisin esi-  
10           merkiksi ammoniumfluoridista tai tetra-n-butyliammonium-  
fluoridista) tai käsittelemällä fluorivedyn vesiliuoksella. Aryylimetyyliryhmät voidaan poistaa esimerkiksi pelkistä-  
mällä, kuten hydrogenolyysillä esimerkiksi jalometallika-  
talyssaattoria, kuten platinaa tai palladiumia, käyttäen,  
tai käsittelemällä Lewis-hapolla (esim. booritrifluoridi-  
15           eteraatilla) huoneen lämpötilassa sopivassa liuottime-  
ssä tiolin (esim. etaanitiolin) ollessa mukana.

Kaavan (2) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa hapettamalla yhdiste, joka vastaa kaavaa (3),

20



25

esimerkiksi pyridiniumkloorikromaatilla sopivassa lämpö-  
tilassa (esim. -10°C:n ja huoneen lämpötilan välillä ole-  
vassa lämpötilassa) ja liuottime-  
30           ssa (esim. dikloorimetaa-  
nissa) puskurin (esim. natriumasetatin) ollessa mukana. Vaihtoehtoisesti hapetus voidaan tehdä dimetyylisulfoksi-  
dilla, joka on aktivoitu N,N'-disykloheksyylikarbodi-imi-  
dillä, pyridiniumtrifluoriasetaatin läsnä ollessa jossakin  
liuottime-  
35           ssa, kuten dikloorimetaanissa, esimerkiksi -10°C:n  
ja huoneen lämpötilan välillä olevassa lämpötilassa. Mui-  
takin tavanomaisia hapetusmenetelmiä, esimerkiksi Jones-  
reagenssia, voidaan käyttää.

Kaavan (3) mukaisia välituoteyhdisteitä voidaan valmistaa EP-julkaisussa 160 495 yleisesti kuvatuin menetelmin.

5 On huomattava, että suojauksenpoistomenetelmää (a) sovelletaan tavallisesti hapettamalla tapahtuvan syklopen-tyyllirenkaan oksoryhmän muodostuksen yhteydessä. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan siis yleensä valmistaa hapettamalla vastaava kaavan (3) mukainen yhdiste.

10 Renkaan oksoryhmä voidaan kuitenkin muodostaa ennen halutun  $R^1$ -ryhmän liittämistä esteröimällä [esimerkiksi alla esitetyllä menetelmällä (b)], ja suojausryhmät voidaan poistaa sen jälkeen.

15 (b) Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa myös esteröimällä vastaavat karboksyylihapot, ts. yhdisteet, joissa  $R^1$  on vetyatomi, tavanomaisin keinoin.

20 Niinpä kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa esimerkiksi muuttamalla vastaava karboksyylihapo akti-voiduksi johdannaiseksi (esim. vastaavaksi seka-anhydri-  
diksi), joka muodostetaan esimerkiksi reaktiolla alkyyli-  
klooriformaatin (esim. isobutyliklooriformaatin) tai hap-  
pokloridin (esim. pivaloyylikloridin) kanssa sopivan emäk-  
sen (esim. trietyyliamiinin tai pyridiinin) ollessa muka-  
na. Aktivoitua johdannaisen voidaan sitten antaa reagoida  
sopivan yhdisteen  $R^1OH$  kanssa, joka on joko tunnettu yhdis-  
te tai valmistettavissa menetelmin, jotka ovat analogisia  
25 tunnettujen yhdisteiden valmistamiseen käytettävien mene-  
telmien kanssa. Sopivia liuottimia ovat polaariset aproot-  
tiset liuottimet (esim. asetoni, asetonitriili ja dime-  
tyyliformamidi) ja halogenoidut hiilivedyt (esim. dikloo-  
rimetaani). Reaktio voidaan tehdä missä tahansa sopivassa  
30 lämpötilassa, esimerkiksi  $0^\circ C$ :n ja huoneen lämpötilan vä-  
lillä olevassa lämpötilassa.

35 Samaan ryhmään kuuluvia kaavan (I) mukaisia yhdis-  
teitä voidaan valmistaa myös antamalla vastaavan karbok-  
syylihapon reagoida ensin disykloheksyylikarbodi-imidin

5 kanssa 4-dimetyyliaminopyridiinin ollessa mukana ja käsittelemällä tuote sen jälkeen fenolilla R<sup>1</sup>OH. Tämä reaktio on tarkoituksenmukaista toteuttaa sopivassa lämpötilassa (esim. 0°C:n ja huoneen lämpötilan välillä olevassa lämpötilassa) jossakin liuottimessa, kuten eetterissä tai dikloorimetaanissa.

Tähän reaktioon lähtöaineiksi tarvittavia karboksyylihappoja voidaan valmistaa EP-julkaisussa 160 495 yleisesti kuvatuin menetelmin.

10 (c) Sellaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa X on ryhmä -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava yhdiste, jossa X on cis- tai trans-CH=CH-ryhmä. Sopiviin pelkistysmenetelmiin kuuluu käsittely vedyllä kantoaineella (esim. hiilellä) olevan katalyysaattorin, 15 esim. palladiumin, ollessa mukana. Sopivia liuottimia ovat etyyliasettaatti, etanoli ja metanoli.

(d) Sellaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa X on trans-CH=CH-, voidaan valmistaa isomeroimalla vastaava yhdiste, jossa X on cis-CH=CH-.

20 Isomerointi voidaan toteuttaa esimerkiksi käsittelemällä vastaava cis-yhdiste tolueeni-p-sulfiinihapolla dioksaanissa (esim. refluksoiden) tai atsobisisobutyronitriilillä ja tiofenolilla esimerkiksi hiilivetyliuotinta (esim. bentseeniä) käyttäen missä tahansa lämpötilassa 25 aina refluksointilämpötilaan saakka.

Menetelmien (b) - (d) mukaisia valmistustapoja voidaan soveltaa myös kaavojen (2) ja (3) mukaisiin yhdisteisiin, ja tuotteet voidaan sen jälkeen muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi edellä kuvatuin menetelmin.

30 Haluttaessa määrätty kaavan (I) mukainen enantiomeeri edellä esitetyissä menetelmissä tulisi käyttää lähtöaineita, joilla on toivottu stereokemiallinen rakenne. Sellaisia lähtöaineita voidaan valmistaa esimerkiksi EP-julkaisussa 160 495 kuvattuja menetelmiä käyttäen EP-julkaisussa 74 856 esitetyn kaltaisesta enantiomeerisesta 35 välituotteesta.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Lämpötilat ovat celsiusasteita. "Kuivaus" tarkoittaa kuivaamista vedettömällä  $MgSO_4$ :llä. TLC tarkoittaa ohutkerroskromatografiaa, jossa adsorbettina on silikageeli. Kromatografien käsittely suoritettiin käyttäen adsorbenttina silika-

5

geeliä.

Esimerkeissä käytetään seuraavia lyhenteitä: ER - eetteri; EA - etyyliasettaatti; PE - petrolieetteri (kp. 60 - 80°C, ellei toisin ole ilmoitettu); DIBAL - di-isobutyylialumiinihydridi; THF - tetrahydrofuraani;  $CH_2Cl_2$  - dikloorimetaani;  $CHCl_3$  - kloroformi;  $CHBr_3$  - bromoformi; DMF dimetyyliformamidi; DMSO - dimetyylisulfoksidi; EtOH - etanoli; MeOH - metanoli;  $CH_3CN$  - asetonitriili;  $Et_3N$  - trietyyliamiini; NTP - normaali lämpötila ja paine.

10

15

Välituote 1

[1S-[1 $\alpha$ (Z), 2B(S\*), 3 $\alpha$ 5 $\alpha$ ]]-7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-hepteenihappo

Välituote 2

20

[1S-[1 $\alpha$ (Z), 2B, 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-metyyli-7-[5-hydroksi-2-[2-metyyli-3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti

Välituote 3

25

(a) [1S-[1 $\alpha$ , (Z), 2B, 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-metyyli-7-[2-[3-(4-fluorifenoksi)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-hydroksi-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti

30

(b) [1S-[1 $\alpha$ , (Z), 2B, 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-metyyli-7-[2-[3-kloorifenoksi]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-hydroksi-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti

35

(c) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2B, 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-(+)-metyyli-7-[5-hydroksi-2-[3-[4-(metyylitio)fenoksi]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti



Välituote 4

[3aR-[3aa, 4a(2R\*), 5B, 6aa]]-heksahydro-4-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-2H-syklopenta[b]furan-2-oli

5

Välituote 5

[1R-[1a, 5a, 6a, 8R\*(R\*)]]-8-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-6-(fenyylimetoksi)-2-oksabisyklo[3.2.1]oktan-3-oni

Välituote 6

10

[1S-[1a(Z), 2B(S\*), 3a, 5a]]-(+)-metyyli-9-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-7-nonenoaatti

Välituotteet 1-6 valmistettiin EP-julkaisussa 160 495 kuvatulla tavalla.

15

Välituote 7

Metyyli-7-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]bentsoaatti

20

Liuokseen, joka sisälsi metyyli-4-hydroksibentsoaattia (10 g) EA:ssa (60 ml) ja kyllästettyä HCl:n eetteriliuosta (3,5 ml), lisättiin dihydropyraania (12 ml), ja liuoksen annettiin seisoa huoneen lämpötilassa 24 h. Lisättiin lisää dihydropyraania (12 ml) ja HCl:n eetteriliuosta (3,5 ml), ja liuos jätettiin seisomaan 17 h:ksi. Liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös liuotettiin ER:iin (100 ml) ja pestiin 2 N NaOH-liuoksella (2 x 50 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (50 ml) ja sen jälkeen kuivattiin. Haihduttamalla saatiin jäännös, josta puhdistettaessa kromatografisesti käyttäen eluenttina ER-tolueeni-seosta (3:97) saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (10,2 g), sp. 58 - 62°C.

30

Välituote 8

4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]bentsoehappo

35

Suspensiota, joka sisälsi välituotetta 7 (10,0 g) MeOH:ssa (200 ml) ja 5 N NaOH:ssa (200 ml) ja 5 N NaOH-liuosta (30 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 h. Liuos haihdutettiin noin 50 ml:n tilavuuteen ja laimennet-

tiin vedellä (100 ml). Seos suodatettiin Hyflon läpi, ja suodos pestiin ER:lla (2 x 30 ml) ja tehtiin happamaksi lisäämällä pisaroitain 5 N suolahappoa. Syntynyt sakka poistettiin suodattamalla, jolloin saatiin otsikon mukais-  
 5 ta yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (8,25 g), sp. 138-139°C.

Välituote 9

N-(4-hydroksifenyyli)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]bentsamidi

10 Liuokseen, joka sisälsi välituotetta 8 (8,1 g) kuivassa THF:ssa (200 ml) ja jonka lämpötila oli 0°C, lisättiin Et<sub>3</sub>N:a (6,0 ml) ja sen jälkeen pivaloyylikloridia (5,4 ml), ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia. Li-  
 15 sätettiin liuos, joka sisälsi 4-aminofenolia (3,0 g) DMF:ssa (30 ml), ja seosta sekoitettiin 17 h huoneen lämpötilassa ja 1,5 h 80°C:ssa. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin ER:iin (200 ml). Kaadettaessa liuos  
 20 veteen (200 ml) saatiin sakka, joka poistettiin suodattamalla ja kiteytettiin EA-MeOH-seoksesta, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (5,6 g), sp. 173-174°C.

Välituote 10

(a) [1α(Z),2β(S\*),3α,5α]]-(+)-4-asetyylifenyyl-  
 25 [7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

30 Liuokseen, joka sisälsi välituotetta 1 (0,45 g) kuivassa CH<sub>3</sub>CN:ssa (15 ml) ja jonka lämpötila oli -10°C, lisättiin Et<sub>3</sub>N:a (0,2 ml) ja sen jälkeen isobutyylidikloori-  
 35 formaattia (0,14 ml). 45 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin p-hydroksiasetofenonia (0,23 g). Sekoittamista jatkettiin 2 h -10 - 0°C:ssa, ja sen jälkeen seos laimennettiin vedellä ja uutettiin ER:lla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin 10 %:isella kuparisulfaattiliuoksella (75 ml) ja vedellä (10 ml) ja kuivattiin sen jälkeen.  
 Haihduttamalla saatiin jäännös, josta puhdistettaessa kro-

matografisesti käyttäen eluenttina ER-PE-seosta (2:1; PE:n kp. 40 - 60°C) saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kumimaisena aineena (0,43 g).

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3550, 1753, 1678 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = + 19,6° (MeOH)

5 Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla välituotteesta 1 ja asianmukaisesta fenolista:

(b) [1S-[1α(Z), 2B(2S\*), 3α, 5α]]-(+)-4-(asetyyliamino)fenyyli-[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

10

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3425, 1750, 1690 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +7,9° (MeOH).

(c) [1S-[1α(Z), 2B, (2S\*), 3α, 5α]]-(+)-4-[(aminokarbonyyli)amino]fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

15

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3510, 3450, 1748, 1682 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +15,4° (MeOH)

(d) [1S-[1α(Z), 2B(2S\*), 3α5α]]-(+)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

20

Liukseen, joka sisälsi välituotetta 1 (0,7 g) ja Et<sub>3</sub>N:a (0,38 g) kuivassa DMF:ssa (5 ml) ja jonka lämpötila oli 0°C, lisättiin pivaloyylikloridia (0,18 g). 10 minuutin kuluttua lisättiin liuos, joka sisälsi 4-(bentsoyyliamino)fenolia (0,53 g) DMF:ssa (2 ml), ja sekoittamista jatkettiin 6 h 0°C:ssa ja 18 h huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin EA:lla (150 ml) ja pestiin peräkkäin vedellä (2 x 50 ml), 10-%:isella kuparisulfaattiliuoksella (2 x 50 ml), vedellä (50 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (50 ml). Kuivattu orgaaninen uute haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina Et<sub>3</sub>N:lla deaktivoitua silikaa ja eluenttina sykloheksaani-EA-seosta (1:1). Saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena aineena (0,55 g).

25

30

35

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3425, 1750, 1673 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20° (CHCl<sub>3</sub>)

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin välituote 10d välituotteesta 1 ja asianmukaisesta fenolista:

5 (e) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α-(+)-4-[4-(asetyyliamino)bentsoyyliamino]fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3520, 3425, 1745, 1690, 1670 cm<sup>-1</sup>;

10 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 20,6° (CHCl<sub>3</sub>)

(f) [1S-[1α, (Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-(+)-4-(aminokarbonyyli)fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

15 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3400, 1755, 1672 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20°(CHCl<sub>3</sub>)

(g) [1S-[1α(Z, R\*), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-(+)-4-[2-(asetyyliamino)-3-amino-3-oksopropyyli]fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

20 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3500, 3400, 1745, 1690, 1660 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24° (CHCl<sub>3</sub>)

(h) [1S-[1α(Z), 2β, (2S\*), 3α, 5α]]-(+)-3-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

25 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3700-3100, 1755, 1677 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +27° (CHCl<sub>3</sub>)

(i) [1S-[1α(Z), 2β, (2S\*), 3α, 5α]]-4-(N,N-dimetyyliaminokarbonyyli)fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

30 IR (CHBr<sub>3</sub>) : 3530, 1750, 1740, 1626 cm<sup>-1</sup>

(j) [1S-[1α(Z), 2β(2S\*), 3α, 5α]]-metyyli-4-[[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propok-

35

si]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-1-okso-5-heptenyli]oksi]bentsoaatti

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3590, 3520, 1750, 1715 cm<sup>-1</sup>

5 (k) [1S-[1α(Z)2β(2S\*),3α,5α]]-(+)-4-[[4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)okso]fenyyli]karbonyyli]amino]fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteista 1 ja 9

IR (CHBr<sub>3</sub>); 3580, 3420, 1748, 1668 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 21° (CHCl<sub>3</sub>)

10 (l) [1S-[1α,(Z),2β(2S\*),3α,5α]]-2-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)okso]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3440, 1728, 1688, 1516 cm<sup>-1</sup>

15 (m) [1S-[1α(Z),2β(2S\*),3α,5α]]-2-naftyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3530, 1750 cm<sup>-1</sup>

20 (n) [1S-[1α(Z),2β,3α,5α]]-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[2-metyyli-3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 12a

25 IR (CHBr<sub>3</sub>); 3520, 3430, 1750, 1675 cm<sup>-1</sup>

(o) [1S-[1α,(Z),2β,3α,5α]]-4-metoksifenyyli[7-[2-[3-(4-fluorifenoksi)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-hydroksi-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti, välituotteesta 12b

30 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3590, 3530, 1748 cm<sup>-1</sup>

(p) [1S-[1α(Z),2β,3α,5α]]-4-(metyylitio)fenyyli[7-[2-[3-(3-kloorifenoksi)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-hydroksi-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 12c

35 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3520, 1750 cm<sup>-1</sup>

(q) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2B, 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-4-(metyylisulfonyyli)fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-[4-(metyylitio)fenoksi]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 12d

5

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 1758 cm<sup>-1</sup>

(r) [1S-[1 $\alpha$ , 2B(2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-4-(aminokarbonyyli)fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-4,5-heptadienoaatti], välituotteesta 12e

10

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3405, 3600-3200, 1960, 1758, 1675 cm<sup>-1</sup>

(s) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2B(2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-4-(bentsoyyliami-no)fenyyli[7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-4-heptenoaatti], välituotteesta 12f

15

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3430, 1750, 1678 cm<sup>-1</sup>

(t) [1S-[1 $\alpha$ (Z), 2B(2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-4-(bentsoyyliami-no)fenyyli[9-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-7-nonenoaatti], välituotteesta 12g

20

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3420, 1748, 1672 cm<sup>-1</sup>

#### Välituote 11

(a) [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(2R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-asettyylifenyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

25

Liuokseen, joka sisälsi välituotetta 10a (0,39 g) kuivassa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (4 ml) ja kuivassa DMSO:ssa (0,4 ml), lisättiin disykloheksyylikarbodi-imidia (0,5 g) ja sen jälkeen pyridiniumtrifluoriasetaatti (0,17 g). Sen jälkeen kun seosta oli pidetty 5 h huoneen lämpötilassa, se kaadettiin veteen (50 ml) ja uutettiin ER:llä (3 x 75 ml). Haihdutettaessa kuivatut uutteen saatiin jäännös, joka

30

35

puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa. Saatiin otsikon mukaista yhdistettä värittömänä kumimaisena aineena (0,27 g).

IR (CHBr<sub>3</sub>): 1760, 1743, 1680 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22.2</sup> = -13,7° (MeOH)

5 Seuraava yhdiste valmistettiin samalla tavalla:

(b) [1R-[1α(Z),2B(2R\*),3α]]-(+)-4-(asetyyliamino)-fenyyl[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10b

10 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3420, 1740, 1685 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>18.6</sup> = +16,7° (MeOH)

(c) [1R-[1α(Z),2B(2R\*),3α]]-4-[(aminokarbonyyli)-amino]fenyyl[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti]

15 Kylmään (0°C) suspensioon, joka sisälsi välituotetta 10c (0,15 g) ja vedetöntä natriumasetaattia (0,05 g)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (2 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin pyridiniumklooriformaattia (0,13 g). Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia ja huoneen lämpötilassa 1 h, ja sen jälkeen

20 se puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA:a, Saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena aineena (0,09 g).

TLC (EA): R<sub>f</sub> = 0,3.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

25 (d) [1R-[1α(Z),2B(2R\*),3α]]-(-)-4-bentsoyyliami-no)fenyyl[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10d

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1740, 1675 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11° (CHCl<sub>3</sub>)

30 (e) [1R-[1α(Z),2B(2R\*),3α]]-(-)-4-[4-(asetyyliami-no)bentsoyyliamino]fenyyl[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], väli-tuotteesta 10e

35 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3420, 1740, 1690, 1670 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5° (CHCl<sub>3</sub>)

- (f) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]](-)-4-(aminokarboonyyli)fenyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10f  
 5 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3525, 3405, 1742, 1675, 1599 cm<sup>-1</sup>, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -16,3° (CHCl<sub>3</sub>)
- (g) [1R-[1 $\alpha$ (Z,S\*),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]](-)-4-[2-(asetyyli-amino)-3-amino-oksopropyyli]fenyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-4-heptenoaatti], välituotteesta 10g  
 10 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3505, 3400, 1740, 1690, 1665 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3,4° (CHCl<sub>3</sub>)
- (h) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]](-)-3-(bentsoyyliami-no)fenyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10h  
 15 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1742, 1680, 1526 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7° (CHCl<sub>3</sub>)
- (i) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-4-(N,N-dimetyyliamino-karboonyyli)fenyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10i  
 20 IR (CHBr<sub>3</sub>): 1740, 1622 cm<sup>-1</sup>
- (j) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]]-metyyli-4-[[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-1-okso-5-heptenyli]oksi]bentsoaatti, välituotteesta 10j  
 25 IR (CHBr<sub>3</sub>): 1745, 1720 cm<sup>-1</sup>
- (k) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (2R\*),3 $\alpha$ ]](-)-4-[[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]fenyyli]karboonyli]amino]fenyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10k  
 30 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3435, 1745, 1720, 1672 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8,9° (CHCl<sub>3</sub>)  
 35



(l) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(2R\*),3 $\alpha$ ]]-2-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10l

5 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3440, 1760, 1740, 1678 cm<sup>-1</sup>

(m) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(2R\*),3 $\alpha$ ]]-2-naftyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10m

10 IR (CHBr<sub>3</sub>): 1745 cm<sup>-1</sup>

(n) [1-[1 $\alpha$ (Z),2B,3 $\alpha$ ]]-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[2-[2-metyyli-3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-okso-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10n

15 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1740, 1672 cm<sup>-1</sup>

(o) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2B,3 $\alpha$ ]]-4-metoksifenyyli[7-[2-[3-(4-fluorifenoksi)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-okso-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10o

20 IR (CHBr<sub>3</sub>): 1744 cm<sup>-1</sup>

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin välituote 11a

(p) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2B,3 $\alpha$ ]]-4-(metyylitio)fenyyli[7-[2-[3-(3-kloorifenoksi)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-okso-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10p

25 IR (CHBr<sub>3</sub>): 1742 cm<sup>-1</sup>

(q) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2B,3 $\alpha$ ]]-4-(metyylisulfonyyli)fenyyli[7-[2-[3-[4-(metyylitio)fenoksi]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-okso-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-heptenoaatti], välituotteesta 10q

30 IR (CHBr<sub>3</sub>): 1740 cm<sup>-1</sup>

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin välituote 11c:

35

(r) [1R-[1 $\alpha$ ,2B(2R\*),3 $\alpha$ ]]-4-(aminokarbonyyli)fenyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-4,5-heptadienoaatti], välituotteesta 10r

5 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3410, 1962, 1742, 1676 cm<sup>-1</sup>

(s) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(2R\*),3 $\alpha$ ]]-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-4-heptenoaatti], välituotteesta 10s

10 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1742, 1675 cm<sup>-1</sup>

(t) [1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(2R\*),3 $\alpha$ ]]-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[9-[5-okso-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-7-nonenoaatti], välituotteesta 10t

15 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3430, 1742, 1678 cm<sup>-1</sup>

#### Välituote 12

(a) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2B,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[5-hydroksi-2-[2-metyyli-3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-hepteenihappo

20

Liuokseen, joka sisälsi välituotetta 2 (0,98 g) MeOH:ssa (15 ml), lisättiin 5N NaOH-liuosta (6 ml). 30 minuutin kuluttua seos kaadettiin veteen (100 ml) ja uutettiin ER:llä (150 ml). Vesiliuos tehtiin happamaksi kyllästetyllä NH<sub>4</sub>Cl-liuoksella (150 ml) ja uutettiin sitten EA:lla (4 x 50 ml). Yhdistetyt uutteenet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena aineena (0,88 g).

25

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3510, 3400-2500, 1730, 1708 cm<sup>-1</sup>

30

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

(b) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2B,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[2-[3-(4-fluorifenoksi)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-hydroksi-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-hepteenihappo, välituotteesta 3a

35

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3510, 3400-2400, 1730, 1708 cm<sup>-1</sup>

(c) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2B,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[2-[3-(3-kloorifenoksi)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-hydroksi-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-hepteenihappo, välituotteesta 3b

5 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3590, 3510, 3700-2400, 1730, 1705 cm<sup>-1</sup>

(d) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2B,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[5-hydroksi-2-[3-[4-metyyli]fenoksi]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-5-hepteenihappo, välituotteesta 3c

10 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3520, 3600-2500, 1730, 1708 cm<sup>-1</sup>

(e) [1S-[1 $\alpha$ ,2B(2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-4,5-heptadieenihappo, välituotteesta 15

15 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3500, 1920, 1730 cm<sup>-1</sup>

(f) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2B(2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-4-hepteenihappo

20 (3-karboksi-propyyli)trifenyyli-fosfoniumbromidia (1,11 g) ja kalium-t-butoksidia (0,58 g) sekoitettiin kuivassa THF:ssä (10 ml) ympäristön lämpötilassa 45 minuuttia. Lisättiin liuos, joka sisälsi välituotetta 19 (0,58 g) kuivassa THF:ssä (10 ml), ja sekoittamista jatkettiin ympäristön lämpötilassa 1 h. Reaktioseokseen lisättiin vielä sama määrä etukäteen muodostettua ylidia, ja sekoittamista jatkettiin 1,5 h. Lisättiin vettä (20 ml), ja seos pestiin ER:llä (3 x 50 ml). Orgaaniset pesuliuokset uutettiin 8-%:isella NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella (2 x 20 ml).  
30 Yhdistetyt vesiuutteet käsiteltiin kyllästetyllä NH<sub>4</sub>Cl:lla (30 ml), ja tuote uutettiin ER:llä (3 x 50 ml). Uutteet pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella (15 ml), kuivattiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä (0,55 g).

35 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3500, 3600-2300, 1728, 1719 cm<sup>-1</sup>

Seuraava yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin välituote 12a:

(g) [1S-[1 $\alpha$ (Z),2B(2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[5-hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-  
5 [(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-7-no-  
neenihappo, välituotteesta 6

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3510, 300-2500, 1730, 1710 cm<sup>-1</sup>

Välituote 13

[1S-[1 $\alpha$ ,2B(2S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-metyyli-6-hydroksi-7-[5-  
10 hydroksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)ok-  
si]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopen-  
tyyli]-4-heptynoaatti

Liuokseen, joka sisälsi di-isopropyylimiinia (13,8  
ml) ja heksametyylifosforiamidia (17,5 ml) ER:ssä (140  
15 ml), lisättiin 0°C:ssa typen alla n-butyylilitiumia (1,6  
mol/l heksaanissa, 61,5 ml). Liuos jäähdytettiin

-70°C:seen, ja lisättiin liuos, joka sisälsi 4-pentyyli-  
happoa (4,87 g) THF:ssä (50 ml). Sen jälkeen seoksen an-  
nettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja 1 h:n kuluttua li-  
sättiin liuos, joka sisälsi oksaalihappodihydraattia (14  
20 g) vedessä (200 ml), ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesi-  
faasi uutettiin EA:lla (200 ml), ja yhdistetyt orgaaniset  
faasit kuivatettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin  
DMF:iin (30 ml) ja käsiteltiin metyylijodidilla (12 ml) ja  
25 kaliumfluoridilla (8 g). 3 h:n kuluttua liuos laimennet-  
tiin EA:lla (200 ml) ja pestiin vedellä (3 x 200 ml) ja  
kyllästetyllä NaCl-liuoksella (200 ml). Vettä sisältävät  
pesuliuokset uutettiin EA:lla (200 ml), ja yhdistetyt or-  
gaaniset faasit kuivatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puh-  
30 distettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina ER-EA-  
seosta (aluksi 4:1, nostettiin 2:1:een), jolloin saatiin  
otsikon mukaista yhdistettä öljynä (2,9 g).

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3500, 1728 cm<sup>-1</sup>

Välituote 14

[1R-[1 $\alpha$ ,2B(2R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-metyyli-6-asetyylioksi-7-[5-asetyloksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-syklopentyyli]-4-heptynoaatti

5

Liukokseen, joka sisälsi välituotetta 13 (2,8 g) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (60 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin trietyyliamiinia (8,2 ml), etikkahappoanhydridiä (6,7 ml) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (70 mg). 2 h:n kuluttua liuotin poistettiin, ja käsiteltäessä jäännös kromatografisesti käyttäen eluenttina ER-PE-seosta (4:1, PE:n kp 40-60°C) saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä (3,1 g).

10

IR (CHBr<sub>3</sub>): 1728 cm<sup>-1</sup>

Välituote 15

[1R-[1 $\alpha$ ,2B(2R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-metyyli-7-[5-asetyylioksi-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentyyli]-4,5-heptadienoaatti

15

Suspensioon, joka sisälsi kupari(I)jodidia (6,8 g) ER:ssä (120 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin -10°C:ssa typen alla metyyllitiumia, (1,6 mol/l heksaanissa, 44,5 ml). Lisäyksen päätyttyä saatiin kirkas liuos, joka jäädytettiin -78°C:seen, ja liukokseen lisättiin toinen liuos, joka sisälsi välituotetta 14 (0,85 g) ER:ssä (50 ml) ja jonka lämpötila oli -78°C. 1,5 h:n kuluttua lisättiin kylästettyä NH<sub>4</sub>Cl-liuosta (200 ml), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 h. Orgaaniset faasit pestiin sitten kyllästetyllä NaCl-liuoksella (200 ml), ja vesifaasi uutettiin ER:llä (200 ml). Kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina ER-PE-seosta (3:1, PE:n kp. 40-60°C), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä (1,2 g).

20

25

30

IR (CHBr<sub>3</sub>): 1960, 1728 cm<sup>-1</sup>

35

Välituote 16

[1R-[1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8R\*(R\*)]]-8-(2-hydroksi-3-fenoksi-  
sipropoksi)-6-fenyyli-2-oksabicyklo[3.2.1]oktan-  
3-oli

5 Kylmään (-78°C) liuokseen, joka sisälsi välituotetta  
5 (2,7 g) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (50 ml) ja jota sekoitettiin, lisä-  
sättiin DIBAL:a (1 mol/l heksaanissa, 10 ml). 2 h:n kulut-  
tua lisättiin lisää DIBAL:a (6,7 ml), ja sekoittamista  
jatkettiin 2,5 h. Lisättiin pisaroitain MeOH:a (20 ml) ja  
10 15 minuutin kuluttua huoneen lämpötilassa eetteriä (60  
ml). Tulokseksi saatu seos suodatettiin Hyflon läpi ja  
suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista  
yhdistettä kumimaisena aineena (2,6 g).  
IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 2720, 1718 cm<sup>-1</sup>

15 Välituote 17

[1S-[1, $\alpha$ 2B(S\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-  
fenoksi-5-(fenyyli-2-oksabicyklopentaanipropanaali

Kylmään (0°C) liuokseen, joka sisälsi kalium-t-but-  
toksidia (2,9 g) THF:ssa (40 ml) typen alla, lisättiin  
20 (metoksimetyyli)trifenyyli-2-oksabicyklopentaanipropanaali  
5 minuutin kuluttua lisättiin liuos, joka sisälsi välituo-  
tetta 16 (2,6 g) THF:ssa (25 ml), ja seosta sekoitettiin  
0°C:ssa 30 minuuttia. Lisättiin kyllästettyä NH<sub>4</sub>Cl-liuosta  
(50 ml), ja seos uutettiin ER:llä (3 x 60 ml). Yhdistetyt  
25 uutteen kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy  
(9,1 g).

Raakatuotetta sekoitettiin 0,25N rikkihapon ja ase-  
tonin seoksessa (1:1, 80 ml) ympäristön lämpötilassa 48 h.  
Sen jälkeen orgaaninen liuotin poistettiin alipaineessa,  
30 ja vettä sisältävä jäännös uutettiin EA:lla (3 x 50 ml).  
Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä NaCl-  
liuoksella (30 ml), kuivattiin ja haihdutettiin.  
Jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluent-  
tina ER:ä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä  
35 öljynä (1,5 g).

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3460, 2720, 1718 cm<sup>-1</sup>

Välituote 18

[1S-[1 $\alpha$ , 2B(2S\*), 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]]-2-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-5-(fenyyylimetoksi)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopentaanipropanaali

5 Liuokseen, joka sisälsi välituotetta 17 (1,44 g) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (40 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin 0°C:ssa dihydropyraania (0,95 ml) ja pyridiniumtolueeni-p-sulfo-naattia (0,1 g). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu 20 h huoneen lämpötilassa, se pestiin vedellä (2 x 10 ml), 8-  
10 %:isella NaHCO<sub>3</sub>:lla (2 x 10 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 10 ml). Liuotin haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina ER-PE-seosta (1:1, PE:n kp. 40-60°C), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena aineena (1,9 g).

15 IR (CHBr<sub>3</sub>): 2720, 1720 cm<sup>-1</sup>

Välituote 19

[4aR-[4 $\alpha\alpha$ , 5 $\alpha$ (2R\*), 6B, 7 $\alpha\alpha$ ]]-oktahydro-5-[3-fenoksi-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propoksi]-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]syklopenta[b]pyran-2-oli

20 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 18 (0,94 g) EA:ssa (50 ml), hydrattiin esipelkistetyn, 10 % palladiumia hiilikantoaineella sisältävän katalyysaattorin (0,97 g) läsnäollessa NTP:ssä 22 h. Katalyysaattori ja liuotin poistettiin, ja jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina ER-PE-seosta (3:1, PE:n kp. 40-60°C), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä (0,49 g).

25 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3570 cm<sup>-1</sup>

30 Seuraavissa esimerkeissä, joissa kokeellisia yksityiskohtia ei esitetä, yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 yhdiste.

35

Esimerkki 1

[1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-asetyylifenylyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi)propoksi]-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

5 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11a (0,24 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3) 2,5 ml, kuumennettiin 40°C:ssa 4 h. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina ER-  
10 MeOH-seosta (75:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,14 g), sp. 55-56,5°. Kiteytettäessä se metyyliasettaatti-PE-seoksesta saatiin valkoista kiinteätä ainetta, sp. 64-65°C.  $[\alpha]_D^{22,4} = -18,1^\circ$  (MeOH).

15 Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>:

Todettu: C, 68,02; H, 6,63 %

Laskettu: C, 68,22; H, 6,71 %

Esimerkki 2

20 [1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(asetyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi)propoksi]-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11b (0,3 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3), 3 ml, kuumennettiin 40-43°C:ssa 4 h. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja  
25 jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA:a, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,12 g), sp. 60-63°C. Kiteytettäessä se  
30 t-butyyli-metyyli-etteristä saatiin valkoista kiinteätä ainetta, sp. 74,5-75°C.

$[\alpha]_D^{20,9} = -19,4^\circ$  (MeOH).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>:

Todettu: C, 65,86; H, 6,71; N, 2,66 %

Laskettu: C, 66,27; H, 6,71; N, 2,57 %.

35



Esimerkki 3

[1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-4-[(aminokarbonyyli)amino]-  
fenyylili[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-3-fenoksi-3-fenoksi-3-fenoksi-3-fenoksi)-5-  
oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti] (0,04 g), välituotteesta  
5 11c (0,09 g), puhdistettiin käyttämällä eluenttina EA-MeOH-seosta (20:1).

TLC (EA-MeOH, 20:1): R<sub>f</sub> = 0,25.

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3570, 3500, 3400, 1740, 1680 cm<sup>-1</sup>

Esimerkki 4

10 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-3-fenoksi-3-fenoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11d (0,24 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3) 3 ml, kuumennettiin  
15 40-42°C:ssa 3 h. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA-sykloheksaaniseosta (7:3), jolloin saatiin ER:n kanssa trituroinnin jälkeen otsikon mukaista yhdistettä valkoisena jauheena (0,07 g), sp. 125-127°C.  $[\alpha]_D^{20} = -29,3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)  
20 Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>:

Todettu: C, 69,4; H, 6,4; N, 2,3 %

Laskettu: C, 69,5; H, 6,4; N, 2,4 %

Esimerkki 5

25 [1R-[1 $\alpha$ (Z), 2B(R\*), 3 $\alpha$ ]]-(-)-4-[4-(asetyyliamino)-bentsoyyliamino]fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-fenoksi-3-fenoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11e (0,24 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3) 3 ml, kuumennettiin  
30 40-42°C:ssa 4 h. Liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin kiinteä jäännös, joka puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA:a, jolloin saatiin ER:n kanssa trituroinnin jälkeen otsikon mukaista yhdistettä valkoisena jauheena (0,06 g), sp. 150-154°C.  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$  (MeOH).  
35 Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>:

Todettu: C, 66,7; H, 6,3; N, 4,5 %

Laskettu: C, 67,1; H, 6,3; N, 4,4 %

Esimerkki 6

5 [1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(aminokarbonyyli)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-oksosyklopentyyli)-5-heptenoaatti]

10 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11f (0,44 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:20:3, 5 ml), kuumennettiin 40°C:ssa 3 g. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA-EtOH-seosta (95:5). Triturointi ER:n kanssa ja sitä seurannut kiteytys EA-PE-seoksesta antoi tulokseksi otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,14 g).  
15 sp. 104-105°C.  $[\alpha]_D^{20} = -13,2^\circ$  (EtOH)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>:

Todettu: C, 65,65; H, 6,7; N, 2,7 %

Laskettu: C, 65,7; H, 6,5; N, 2,7 %

Esimerkki 7

20 [1R-[1 $\alpha$ (Z,S\*),2B(R\*),3 $\alpha$ ]]-(+)-4-[2-(asetyyliamino)-3-amino-3-oksopropyyli]fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-3-oksosyklopentyyli)-5-heptenoaatti]

25 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11 g (0,37 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3, 6 ml), kuumennettiin 40°C:ssa 3 h. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja osa jäännöksestä (0,19 g) puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH-seosta (9:1). Triturointi ER:n kanssa ja sitä seurannut kiteytys EA-PE-seoksesta antoi tulokseksi otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,04 g), sp. 105°C  $[\alpha]_D^{20} = +3,5^\circ$  (EtOH)  
30 IR (Nujol): 1740, 1720, 1660, 1645 cm<sup>-1</sup>

Esimerkki 8

[1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-3-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

- 5 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11h (0,35 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3, 5 ml), kuumennettiin 40-42°C:ssa 2,5 h. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA-sykloheksaaniseosta (3:1), jolloin saatiin ER:n kanssa trituroinnin jälkeen otsikon mukaista yhdistettä valkoisena jauheena (0,16 g), sp. 89-91°C  $[\alpha]_D^{20} = -25,7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)
- 10 Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>:  
 Todettu: C, 69,3; H, 6,4; N, 2,2 %  
 15 Laskettu: C, 69,5; H, 6,4; N, 2,4 %

Esimerkki 9

[1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(N,N-dimetyyliamino-karbonyyli)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

- 20 (0,08 g), välituotteesta 11i (0,24 g), puhdistettiin käyttäen eluenttina EA:a.  
 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3420, 1745, 1624 cm<sup>-1</sup>  
 $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)  
 Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>:  
 25 Todettu: C, 66,53; H, 7,04; N, 2,53 %  
 Laskettu: C, 66,77; H, 6,91; N, 2,60 %

Esimerkki 10

[1R-[1 $\alpha$ (Z),2B(R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-metyyli-4-[[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-1-okso-5-heptenyli]oksi]bentsoaatti

- 30 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11j (0,19 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3, 10 ml), kuumennettiin 40°C:ssa 3 h. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) ja eluenttina ER:ä, jolloin
- 35

saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,1 g), sp. 45-47°C  $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub>:

Todettu: C, 66,25; H, 6,63 %

5 Laskettu: C, 66,15; H, 6,51 %

Esimerkki 11

[1R-[1α(Z),2B(R\*),3α]]-(-)-4-[4-hydroksi)bentsoyyliaamino]fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi)propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

10 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11k (0,57 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3, 10 ml), kuumentettiin 40°C:ssa 3,5 h. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA-  
15 PE-seosta (4:1), jolloin saatiin ER:n kanssa trituroinnin jälkeen valkoista jauhetta (0,22 g). Kiteytettäessä se EA-PE-seoksesta saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,18 g), sp. 108-110°C  $[\alpha]_D^{20} = -13,9^\circ$  (EtOH)

20 Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>9</sub>:

Todettu: C, 67,35; H, 6,1; N, 2,2 %

Laskettu: C, 67,65; H, 6,2; N, 2,3 %

Esimerkki 12

25 [1R-[1α(Z),2B(R\*),3α]]-2-(bentsoyyliaamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi)propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

(0,029 g) välituotteesta 11l (0,050 g), puhdistettiin käyttäen eluenttina EA-sykloheksaaniseosta (2:1).

TLC (EA-sykloheksaani, 2:1): R<sub>f</sub> = 0,2.

30 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3440, 1742, 1675 cm<sup>-1</sup>

Esimerkki 13

[1R-[1α(Z),2B(R\*),3α]]-2-naftyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi)propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

35 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11m (0,44 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3, 12 ml), kuumentettiin

nettiin 40-42°C:ssa 3 h. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina ER-EA-seosta (3:1), jolloin saatiin ER:n kanssa trituroinnin jälkeen otsikon mukaista yhdistettä valkoisena jauheena (0,15 g), sp. 71-73°C  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>:

Todettu: C, 71,79; H, 6,60 %

Laskettu: C, 71,79; H, 6,61 %

10 Esimerkki 14

[1R-[1α(Z), 2B, 3α]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-2-metyyli-3-fenoksi)propoksi]-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

(0,06 g) välituotteesta 11n (0,11 g), puhdistettiin käyttäen eluenttina ER:ä.

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3420, 1742, 1672 cm<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$  (MeOH)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>:

Todettu: C, 69,42; H, 6,85; N, 2,21 %

20 Laskettu: C, 69,87; H, 6,53; N, 2,3 %

Esimerkki 15

[1R-[1α(Z), 2B, 3α]]-4-metoksifenyyli[7-[2-[3-(4-fluorifenoksi)-2-hydroksi)propoksi]-3-hydroksi-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

25 (0,06 g), välituotteesta 10o (0,09 g) puhdistettiin käyttäen eluenttina ER-MeOH-seosta (97:3).

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3450, 1745 cm<sup>-1</sup>

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>8</sub>:

Todettu: C, 64,75; H, 6,59 %

30 Laskettu: C, 65,10; H, 6,44 %

Esimerkki 16

[1R-[1α(Z), 2B, 3α]]-4-(metyylitio)fenyyli[7-[2-[3-(4-kloorifenoksi)-2-hydroksi)propoksi]-3-hydroksi-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

35 (0,1 g) välituotteesta 11p (0,16 g), puhdistettiin käyttäen eluenttina ER-MeOH-seosta (98:2).

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3440, 1742 cm<sup>-1</sup>

TLC (ER-MeOH, 98:2): R<sub>f</sub> = 0,25

Esimerkki 17

5 [1R-[1α(Z),2B,3α]]-4-(metyylisulfonyyli)fenyyli[7-  
[3-hydroksi-2-[2-hydroksi-3-[4-(metyylitio)fenoksi]propoksi]-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

10 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11q (0,14 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3, 3 ml), kuumennettiin 40-42°C:ssa 3 h. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA-ER-seosta (aluksi 75:25, nostettiin 90:10:een), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,09 g), sp. 73-76°C.

15 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3440, 1742 cm<sup>-1</sup>

Esimerkki 18

20 [1R-[1α,2B(R\*),3α]]-(-)-4-(aminokarbonyyli)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi)propoksi]-5-oksosyklopentyyli]-4,5-heptadienoaatti]

(0,19 g), välituotteesta 11r (0,35 g), puhdistettiin käyttäen eluenttina EA-CH<sub>3</sub>CN-seosta (3:2).

TLC (EA-CH<sub>3</sub>CN, 3:2): R<sub>f</sub> = 0,3.

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3520, 3400, 1960, 1740, 1672 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -21,0° (CHCl<sub>3</sub>)

25 Esimerkki 19

[1R-[1α(Z),2B(R\*),3α]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi)propoksi]-5-oksosyklopentyyli]-4-heptenoaatti]

30 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11s (0,17 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3, 10 ml), kuumennettiin 40°C:ssa 2 h. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA-sykloheksaaniseosta (2:1), jolloin saatiin otsikon mukais-  
35 ta yhdistettä kiinteänä aineena (0,11 g), sp. 85-88°C.

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3430, 1745, 1675 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -27° (CHCl<sub>3</sub>)

Esimerkki 20

[1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[9-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-7-nonenoaatti]

5 Liuosta, joka sisälsi välituotetta 11t (0,55 g) etikkahappo-vesi-THF-seoksessa (20:10:3, 15 ml), kuumentettiin 40°C:ssa 4 h. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA-syklo-heksaaniseosta (7:3), jolloin saatiin ER:n kanssa trituroinnin jälkeen otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,24 g), sp. 121-122°C  $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>8</sub>:

15 Todettu: C, 70,23; H, 6,66; N, 2,17 %

Laskettu: C, 70,22; H, 6,71; N, 2,27 %

Esimerkki 21

[1R-[1 $\alpha$ ,2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentaaniheptanoaatti]

20 Liuosta, joka sisälsi esimerkin 4 yhdistettä (0,1 g) EA:ssa (35 ml), hydrattiin esipelkistetyn, 10 % palladiumia hiilikantoaineella sisältävän katalysaattorin (0,03 g) läsnäollessa NTP:ssä 40 minuuttia, ja sen jälkeen liuotin ja katalysaattori poistettiin. Saatiin otsikon mukaisista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,07 g), sp. 127-130°C.  $[\alpha]_D^{20} = -29,3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

Alkuaineanalyysi yhdisteellä C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>:

25 Todettu: C, 69,38; H, 6,69; N, 2,15 %

30 Laskettu: C, 69,25; H, 6,67; N, 2,38 %

Esimerkki 22

[1R-[1 $\alpha$ (E),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ]]-(-)-4-(aminokarbonyyli)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

35 Liuosta, joka sisälsi esimerkin 6 yhdistettä (0,15 g), tiofenolia (0,46 ml) ja atsobisisobutyronitriiliä (0,1

g) CH<sub>3</sub>CN:ssä (3 ml) ja bentseenissä (3 ml), sekoitettiin ja refluksoitiin 6,5 h. Puhdistus kahdesti kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina EA-CH<sub>3</sub>CN-seosta (9:1) antoi tulokseksi otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena aineena (0,13 g).

IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3515, 3400, 1742, 1672 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -30° (CHCl<sub>3</sub>)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>:

Todettu: C, 66,12; H, 6,8; N, 2,52 %

Laskettu: C, 65,74; H, 6,5; N, 2,74 %

Esimerkki 23

[1R-[1α(Z),2β(R\*),3α]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli[7-[3-hydroksi-2-(2-hydroksi-3-fenoksi)propoksi]-5-oksosyklopentyyli]-5-heptenoaatti]

15 Liuokseen, joka sisälsi välituotetta 1 (0,03 g) ja Et<sub>3</sub>N:a (0,01 ml) kuivassa DMF:ssa (1 ml) ja jonka lämpötila oli 0°C, lisättiin pivaloyylikloridia (0,01 ml). 10 minuttin kuluttua lisättiin liuos, joka sisälsi 4-(bentsoyyliamino)fenolia (0,17 g) ja Et<sub>3</sub>N:a (0,01 ml) DMF:ssa (1 ml),  
20 ja sekoittamista jatkettiin 2 h 0°C:ssa ja 3,5 h huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin EA:lla (30 ml) ja pestiin peräkkäin vedellä (10 ml) 10-%:isella kuparisulfaattiliuoksella (15 ml), vedellä (10 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (15 ml). Kuivattu orgaaninen uute haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina happopestyä (pH 3,8) silikaa ja eluenttina sykloheksaani-EA-seosta (1:1). Saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,05 g).

30 IR (CHBr<sub>3</sub>): 3580, 3430, 1745, 1675 cm<sup>-1</sup>

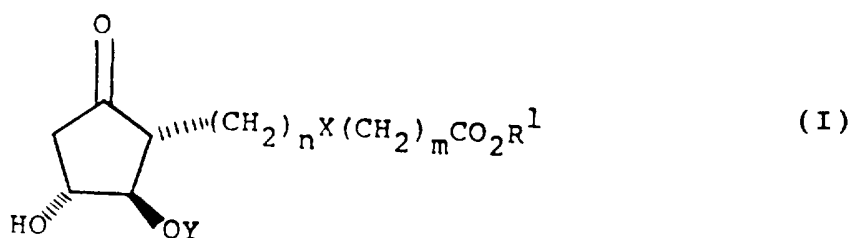
TLC (sykloheksaani-EA, 1:1): R<sub>f</sub> = 0,15.



## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen syklopentyylietterin valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava I

5



10

jossa n on 1 tai 2, m on 2-5 ja X on cis- tai trans-CH=CH- tai -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, tai m on 1-4 ja X on -CH=C=CH-, R<sup>1</sup> on

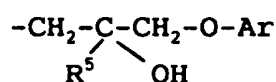
15

(a) fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C<sub>1-4</sub>-alkoksyyli-, C<sub>1-4</sub>-alkanoyyli-, metyyli- tai metyyli-sulfonyyli-ryhmällä, ryhmällä -COOR<sup>2</sup>, jossa R<sup>2</sup> on C<sub>1-4</sub>-alkyyliryhmä, ryhmällä -NHCOR<sup>2</sup>, jossa R<sup>2</sup> merkitsee samaa kuin edellä tai on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksyyli-ryhmällä, ryhmällä CH<sub>3</sub>CONH-, ryhmällä -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat kumpikin vety tai C<sub>1-4</sub>-alkyyliryhmä, tai ryhmällä -NHCONH<sub>2</sub> tai -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHCOCH<sub>3</sub>, tai

20

(b) naftyyli, ja Y on

25

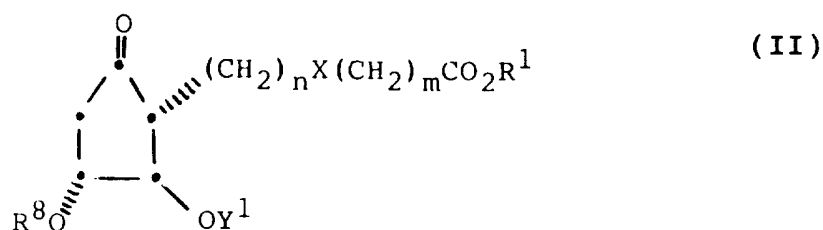


jossa R<sup>5</sup> on vety- tai metyyli-ryhmä ja Ar on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai C<sub>1-4</sub>-alkyyliryhmällä, t u n n e t t u siitä, että

30

(a) yhdisteistä, jolla on kaava II,

35



jossa  $Y^1$  on ryhmä  $-\text{CH}_2-\overset{\text{R}^2}{\underset{\text{OR}^8}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}$ , Ar, n, m, X,  $R^1$  ja  $R^5$

merkitsevät samaa kuin edellä ja  $R^8$  on hydroksyylin suoja-ryhmä, poistetaan suojaryhmät,

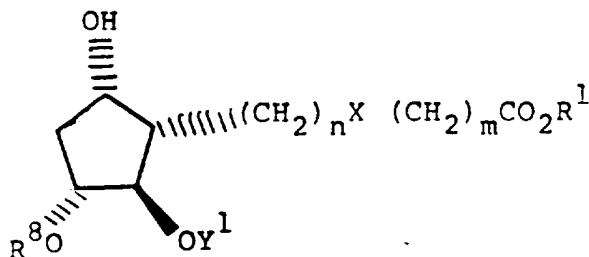
5 (b) vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^1$  on vety, esteröidään ryhmällä  $R^1\text{OH}$ , jossa  $R^1$  merkitsee samaa kuin edellä,

(c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , pelkistetään

(d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on trans- $\text{CH}=\text{CH}-$ , vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on cis- $\text{CH}=\text{CH}-$ , isomeroidaan, tai

(e) yhdiste, jolla on kaava

15



20

jossa  $Y^1$  on ryhmä  $-\text{CH}_2-\overset{\text{R}^5}{\underset{\text{OR}^8}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}$ , Ar, n, m, X,  $R^1$  ja  $R^5$

merkitsevät samaa kuin edellä ja  $R^8$  on hydroksyylin suoja-ryhmä, hapetetaan ja sen jälkeen hydroksyyli-ryhmien suoja-ryhmät poistetaan.

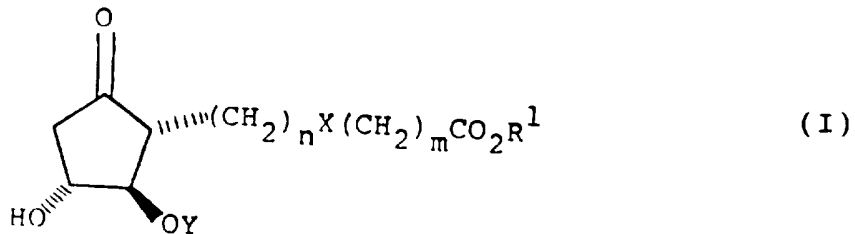
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [1R-[1a(Z),  
2B( $R^5$ ), 3a]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli-7-[3-hydroksi-  
30 2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-5-  
heptenoaatti].

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [1R-[1a(Z),  
2B( $R^5$ ), 3a]]-(-)-4-(bentsoyyliamino)fenyyli-7-[3-hydroksi-  
35 2-(2-hydroksi-3-fenoksi-propoksi)-5-oksosyklopentyyli]-4-  
heptenoaatti.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar cyklopentyleter med den allmänna formeln I

5



10

i vilken n är 1 eller 2, m är 2-5 och X är cis- eller trans -CH=CH- eller -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, eller m är 1-4 och X är -CH=C=CH-, R<sup>1</sup> är

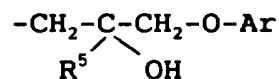
15

(a) en fenyl som eventuellt är substituerad med en C<sub>1-4</sub>-alkoxi-, C<sub>1-4</sub>-alkanoyl-, metyltio- eller metylsulfonylgrupp, gruppen COOR<sup>2</sup>, i vilken R<sup>2</sup> är en C<sub>1-4</sub>-alkylgrupp, gruppen -NHCOR<sup>2</sup>, i vilken R<sup>2</sup> anger samma som ovan eller är en fenylgrupp i vilken eventuellt är substituerad med en hydroxylgrupp, gruppen CH<sub>3</sub>CONH-, gruppen -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, i vilken R<sup>3</sup> och R<sup>4</sup> kan vara lika eller olika och är vardera väte eller en C<sub>1-4</sub>-alkylgrupp eller med gruppen -NHCONH<sub>2</sub> eller -CH<sub>2</sub>CH(CONH<sub>2</sub>)NHCOCH<sub>3</sub>, eller

20

(b) 2-naftyl, och Y är

25

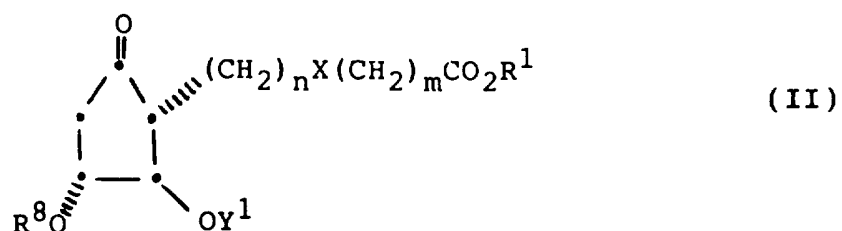


i vilken R<sup>5</sup> är väte eller en metylgrupp, och Ar är en fenylgrupp som eventuellt är substituerad med en halogen eller en C<sub>1-4</sub>-alkyltiogrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att

30

(a) skyddsgrupperna avlägsnas från en förening med formeln II

35



i vilken Y<sup>1</sup> är gruppen  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^5)(\text{OR}^8)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}$ , Ar, n, m, X, R<sup>1</sup> och

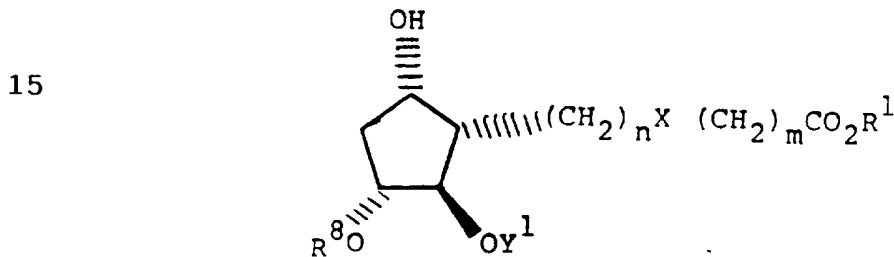
R<sup>5</sup> anger samma som ovan och R<sup>8</sup> är en hydroxylskyddsgrupp.

(b) motsvarande förening med formeln I, i vilken R<sup>1</sup> är vä-  
5 te, förestras med R<sup>1</sup>OH, i vilken R<sup>1</sup> anger samma som ovan,

(c) för framställning av en förening med formeln I, i vil-  
ken X är  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , reduceras motsvarande förening med for-  
meln I, i vilken X är  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

(d) för framställning av en förening med formeln I i vil-  
ken X är trans- $\text{CH}=\text{CH}-$ , isomeriseras motsvarande förening  
10 med formeln I, i vilken X är cis  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , eller

(e) en förening med formeln



20 i vilken Y<sup>1</sup> är gruppen  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^5)(\text{OR}^8)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}$ ,

Ar, n, m, X, R<sup>1</sup> och R<sup>5</sup> anger samma som ovan och R<sup>8</sup> är en  
hydroxylskyddsgrupp, oxideras och därefter avlägsnas hyd-  
roxytskyddsgrupperna.

25 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer [1R-[α(Z), 2β  
(R<sup>\*</sup>), 3α]]-(-)-4-(bensoylamino)fenyl-7-[3-hydroxi-2-(2-hyd-  
roxi-3-fenoxipropoxi)-5-oxocyklopentyl]-5-heptenoat.

30 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer [1R-[1α(Z),  
2β(R<sup>\*</sup>), 3α]]-(-)-4-(bensoylamino)fenyl-7-[3-hydroxi-2-(2-  
hydroxi-3-fenoxipropoxi)-5-oxocyklopentyl]-4-heptenoat.