



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSKRIFT 66367

C (45) Patentti julkaisettu 10.10.1984
Patent publicerat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 307/935 // C 07 C 177/00

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/EP81/00148

(21) Patentihakemus - Patentansökan 821707

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 14.05.82

(23) Alkuperäisyys - Giltighetsdag 17.09.81

(41) Tulnut julkiseksi - Blivit offentlig 14.05.82

(44) Nähtäväläpänön ja kuuljulkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.06.84

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 18.09.80

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 3035454.2

(71) Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, 1000 Berlin 65, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

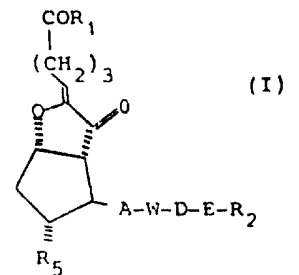
(72) Robert C. Nickolson, Berlin, Helmut Vorbrüggen, Berlin, Jorge Casals-Stenzel, Berlin, Gerda Mannesmann, Berlin, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 7-oksoprosta-sykliinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 7-oxoprostacyklinderivat

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on menetelmä 7-oksoprostasykliini-johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa R_1 on radikaali OR_3 , jossa R_3 on vetyatomi, suoraketjuinen tai haaraketjuinen, mahdollisesti substituoitu (C_1-C_{10})alkyyli, mahdollisesti substituoitu aryyli, mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli, tai mahdollisesti substituoitu heterosyklinen radikaali, tai R_1 on radikaali NHR_4 , jossa R_4 on vetyatomi, tai ryhmä, joka on johdettu tyydyttämättömästä tai tyydytetystä, substituoidusta tai substituoidusta orgaanisesta karboksyyli- tai sulfonihaposta, jossa on 1-15 hiiliatomia,

A on $-CH_2-CH_2-$, cis $-CH=CH-$ tai trans $-CH=CH-$

W on $\begin{matrix} H \\ | \\ -C- \\ | \\ OH \end{matrix}$ tai $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ OH \end{matrix}$, joissa hydroksiryhmä voi olla vapaa tai funktionaalises-

ti modifioitu ja voi olla α - tai β -asemassa, D ja E muodostavat yhdessä suoran sidoksen tai D on suoraketjuinen tai haaraketjuinen, tyydyttämätön tai tyydytetty, mahdollisesti substituoitu (C_1-C_{10})alkyleeni ja E on happiatomi tai suora sidos

R_2 on suoraketjuinen tai haaraketjuinen, mahdollisesti substituoitu (C_1-C_{10})alkyyli, suoraketjuinen tai haaraketjuinen, mahdollisesti substituoitu (C_2-C_{10})alkenyli, tai silloin kun D ja E yhdessä merkitsevät suoraa sidosta, suoraketjuinen tai haaraketjuinen, mahdollisesti substituoitu (C_2-C_6)alkenyli ja R_5 on vapaa tai funktionaalises- ti modifioitu hydroksiryhmä, uusilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on sekä painetta alentava vaikutus että keuhkoputkea laajentava vaikutus, ja lisäksi suurentunut stabiliteetti prostasykliiniin verrattuna.

(57) Sammandrag

Föremålet för uppfinningen är ett förfarande för framställning av 7-oxo-prostacyclin-derivat, med den allmänna formeln I,

vari R_1 är radikalen OR_3 , vari

R_3 är en väteatom, en rakkedjad eller förgrenad, eventuellt substituerad (C_1-C_{10})alkyl, eventuellt substituerad aryl, eventuellt substituerad cykloalkyl, eventuellt substituerad hetecyklisk radikal, eller

R_1 är radikalen NHR_4 , vari

R_4 är en väteatom eller en grupp, vilken är derivat av en omättad eller mättad, osubstituerad eller substituerad organisk (C_1-C_{15})karbon- eller sulfonsyra,

A är $-CH_2-CH_2-$, cis- $CH=CH-$ eller trans- $CH=CH-$,

W är $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ eller $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$, varvid någondera av dessa har en fri eller

funktionellt modifierad hydroxigrupp som kan befinna sig i α - eller β -ställning,

D och E bildar tillsammans en direkt bindning, eller

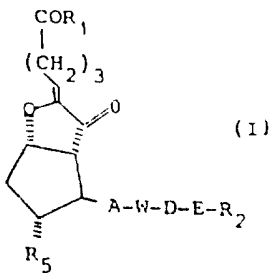
D betecknar en rakkedjad eller förgrenad, omättad eller mättad, eventuellt substituerad (C_1-C_{10})alkylen, och

E är syre eller en direkt bindning,

R_2 är en rakkedjad eller förgrenad, eventuellt substituerad (C_1-C_{10})alkyl, en rakkedjad eller förgrenad, eventuellt substituerad (C_2-C_{10})-alkenyl, eller, då D och E tillsammans bildar en direkt bindning, en rakkedjad eller förgrenad, eventuellt substituerad (C_2-C_6)alkynyl, och

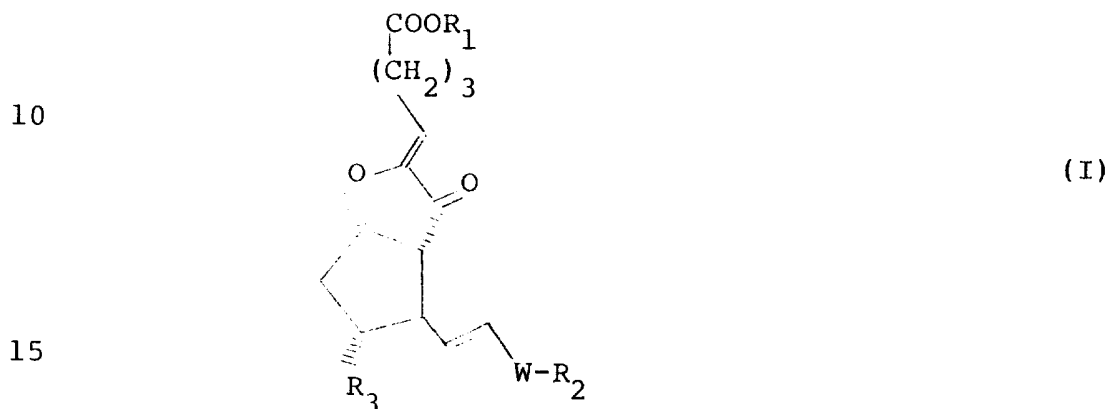
R_5 är en fri eller funktionellt modifierad hydroxigrupp,

de nya föreningarna med formeln I har både en trycknedsättande och bronchodilativ aktivitet, och dessutom en ökad stabilitet i jämförelse med prostacyclin.



Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 7-okso-
prostasykliinijohdannaisten valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeutti-
sesti käyttökelpoisten 7-oksoprostasykliinijohdannaisten
valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



jossa

R_1 on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli- tai C_{1-4} -alkoksi-
 C_{1-4} -alkyyli-ryhmä,

20 W on $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{OH} \end{matrix}$ -ryhmä, jossa hydroksiryhmä on mahdolli-
sesti substituoitu C_{1-4} -alkanoyyli- tai tetrahydropyranyy-
liryhmällä,

25 R_2 on suoraketjuinen tai haaraketjuinen halogeeni-
alkyyli-ryhmä, jossa on 3-7 hiiliatomia, tai suoraketjuinen
tai haaraketjuinen alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä, jossa on
3-7 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu halo-
geeniatomilla tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä, ja

30 R_3 on hydroksiryhmä, joka on mahdollisesti substi-
tuoitu C_{1-4} -alkanoyyli- tai tetrahydropyranyyli-ryhmällä,
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmis-
tamiseksi kun R_1 on vetyatomi.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on verenpainetta
alentava ja keuhkoputkia laajentava vaikutus. Ne ovat myös

sopivia estämään trombosyyttikasautumisen, verisuonien supistumisen ja vatsahapon erittymisen.

Prostasykliinilla (PGI_2), joka on yksi päätekijöistä verihitulekasautumisessa, on eri verisuonia laajentava vaikutus (Science 196, 1072) ja se tulee sen vuoksi kysymykseen verenpainetta alentavana aineena. PGI_2 :lla ei kuitenkaan ole riittävää stabiliteettia käytettäväksi lääkkeenä. Esimerkiksi sen puoliintumisaika fysiologisissa pH-arvoissa ja huoneen lämpötilassa on vain viisi minuuttia.

Nyt on todettu, että liittämällä okso-ryhmä prostasykliinin 7-asemaan prostasykliini-molekyyli voidaan stabiloida samalla kun farmakologiset vaikutukset säilyvät ja prostasykliinien vaikutusaika pitenee selvästi.

Alkyyyliryhminä R_1 :n merkityksinä tulevat kysymykseen suoraketjuiset tai haaraantuneet alkyyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, isobutyyli tai tert.-butyyli.

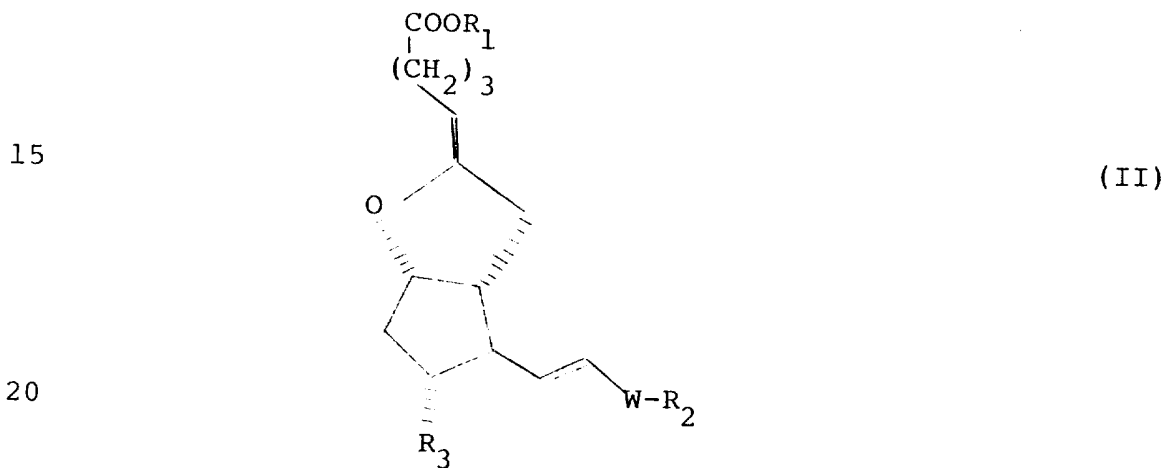
R_2 :n merkityksinä tulevat kysymykseen esim. seuraavat alkynyyliiryhmät: propyn-1-yyli, propyn-2-yyli, 1-metyyli-propyn-2-yyli, 1-fluoripropyn-2-yyli, 1-etyylipropyn-2-yyli, 1-fluoributyn-2-yyli, butyn-2-yyli, butyn-3-yyli, 1-metyylibutyn-3-yyli, 1-metyyllipentyn-3-yyli, 1-fluoripentyn-3-yyli, 1-metyyllipentyn-2-yyli, 1-fluoripentyn-2-yyli, 1-metyyllipentyn-4-yyli, 1-fluoripentyn-4-yyli, heksyn-1-yyli, 1-metyyliheksyn-2-yyli, 1-fluoriheksyn-2-yyli, 1-metyyliheksyn-3-yyli, 1-metyyliheksyn-4-yyli, heksyn-3-yyli.

R_2 :n merkityksissä halogeeni-substituenttina tulevat kysymykseen bromi, kloori ja fluori. Kloori ja fluori ovat edullisia.

Suolan muodostamista varten vapaiden happojen (kun $R_1 = \text{H}$) kanssa epäorgaaniset ja orgaaniset emäkset ovat sopivia, kuten sellaiset, jotka ovat tunnettuja tällä alalla fysiologisesti siedettävien suolojen valmistamiseksi.

Esimerkkeinä suolaa muodostavista aineista voidaan mainita: alkalimetallihydroksidit, kuten natrium- ja kaliumhydroksidi, maa-alkalimetallihydroksidit, kuten kalsiumhydroksidi, ammoniakki, amiinit, kuten etanoliamiini, dietanoliamiini, trietanoliamiini, N-metyyloglukamiini, morfoliini, tris(hydroksimetyyli)metyyliamiini jne.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien 7-oksoprostasykliinijohdannaisien ja niiden suolojen valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdisteen, jolla on yleinen kaava (II)



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja W merkitsevät samaa kuin kaavassa (I), tai, jos mahdollista sen suolan annetaan reagoida seleenidioksidin kanssa, ja haluttaessa saatu yleisen kaavan (I) mukainen happo ($R_1=H$) muutetaan suolakseen.

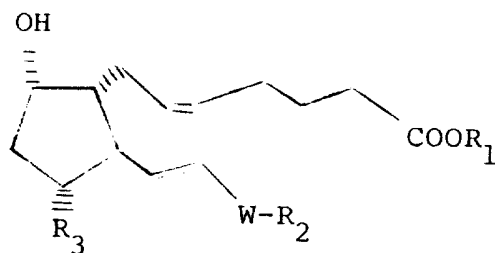
Yleisen kaavan (II) mukaisen yhdisteen reaktio seleenidioksidin kanssa voidaan suorittaa 20-140°C:ssa, edullisesti 50-120°C:ssa orgaanisessa liuottimessa, edullisesti dioksaanissa tai tert.-butanolissa, 0,5-10 tunnissa inertissä kaasussa (kuten esim. työssä tai argonissa) ja samalla sekoittaen mahdollisesti lisäten amiiniemästä, kuten pyridiiniä tai heksametyylidisilatsaania. Yleisen kaavan (II) mukaisen yhdisteen reaktio seleenidioksidin kanssa voidaan suorittaa tällä alalla sinänsä tunnetulla menetelmällä.

Yleisen kaavan (I) mukaiset 7-oksoprostasykliinijohdanna-
dannaiset, joissa R_1 on vetyatomi, voidaan muuttaa suoloiksi
epäorgaanisen emäksen sopivien neutraloivien määrien
kanssa. Esim. voidaan saada kiinteä epäorgaaninen suola
5 liuottamalla PG-hapot veteen, joka sisältää stökiometrisen
määrän emästä, ja haihduttamalla vesi pois tai lisäämällä
veteen sekoittuvaa liuotinta esim. alkoholia tai asetonia.

Amiinisuolan valmistamiseksi, joka voidaan suorittaa
tavanomaisella tavalla, PG-happo liuotetaan esim. so-
10 pivaan liuottimeen, esim. etanoliin, asetoniin, asetonit-
riiliin, dietyylieetteriin tai bentseeniin ja lisätään
tähän liuokseen ainakin stökiometrinen määrä amiinia. Täs-
sä tapauksessa suola saadaan tavallisesti kiinteänä tai
eristetään tavanomaisella tavalla liuottimen haihduttami-
15 sen jälkeen.

Yleisen kaavan (II) mukaisia lähtöaineina käytettä-
viä yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla tun-
netun prostaglandiini-F-johdannaisen, jolla on yleinen kaa-
va (III)

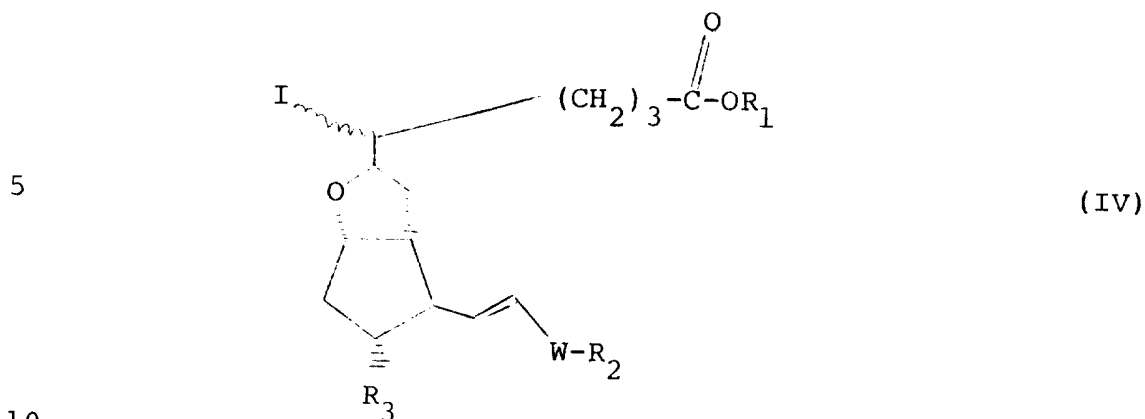
20



(III)

25

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja W merkitsevät samaa kuin kaavassa (I),
reagoida sinänsä tunnetulla tavalla jodin kanssa alkalime-
30 tallibikarbonaatin tai alkalimetallikarbonaatin läsnäol-
lessa yhdisteen muodostamiseksi, jolla on yleinen kaavan
(IV)



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja W merkitsevät samaa kuin kaavassa (I) [J. Tömöskäzi et al., Tetrahedron Letters, 2627 (1977)].

15 Sen jälkeen vapaat hydroksiryhmät voidaan mahdollisesti suojata esteröimällä, eetteröimällä tai silyloimalla.

Yleisen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan (II) mukaisen yhdisteen saamiseksi voidaan suorittaa esimerkiksi käyttäen 1,5-diatsabisyklo[3,4,0]-5-noneja (DBN) tai 1,5-diatsabisyklo[5,4,0]-5-undekeeniä (DBU) inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, toluenissa tai tetrahydrofuraanissa, tai käyttäen natriummetoksidia metanolissa. Halogeenivedyn lohkaiseminen voidaan suorittaa lämpötilassa alueella 0-120°C, edullisesti 20-60°C:ssa.

25 Jos lopuksi halutaan lopputuotteita, jotka sisältävät vapaita hydroksiryhmiä prostaani-radikaalissa, käytetyt lähtöaineet ovat edullisesti sellaisia, joissa hydroksiryhmät suojataan väliaikaisesti eetterillä tai asyyliiradikaaleilla, jotka edullisesti voidaan helposti lohkaista.

30 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on verenpainetta alentava ja keuhkoputkea laajentava vaikutus. Ne ovat myös sopivia trombosyytti-kasautumisen estämiseksi. Siten yleisen kaavan (I) mukaiset prostasykliini-johdannaiset ovat arvokkaita farmaseuttisesti aktiivisia aineita. Lisäksi verrattuna vastaaviin prostaglandiineihin niillä on samanlainen vaikutusspektri, mutta niillä on suurempi spesifisyys ja ennakaikkea olennaisesti pitempi aktiiviteetti. Verrattuna

35

PGI₂-teen niillä on suurempi stabiliteetti. Keksinnön mukaisen prostaglandiinin suuri kudosspesifisyys ilmenee kokeissa kohdistuen sileälihaselimiin, kuten esimerkiksi marsujen sykkyräsuoleen tai kaniinien eristettyyn henkitorveen, jolloin voidaan todeta olennaisesti alempi stimulointi kuin annosteltaessa E-, A- tai F-tyypin luontaisia prostaglandiineja.

Keksinnön mukaisilla prostaglandiini-analogeilla on prostasykliinien tyypilliset ominaisuudet, kuten esimerkiksi ääreisvaltimon ja sepelvaltimon vastuksen alentaminen, trombosyytti-kasautumisen estäminen ja verihiutaletukoksen hajoittaminen, sydänlihaksen solusuojaus ja siten systeemisen verenpaineen alentaminen ilman että samanaikaisesti sydämen teho ja verenkierto valtimossa pienenee; valtimosydänsairauksien, valtimotukoksen, sydäninfarktin, ääreisvaltimosairauksien, valtimonkovetustaudin ja verisuonitukoksen kohtausten hoito, CNS-järjestelmän verettömyyskohtauksien ehkäisy ja terapia, keuhkoputkikuristuman kohtauksen terapia ja estäminen, vatsahapon erittymisen estäminen ja vatsa- ja suolistolimakalvon solusuojaus ja solusuojaus maksassa ja haimassa, antiallergiset ominaisuudet, keuhkon verisuonten vastuksen ja keuhkon verenpaineen pienentäminen, verenkierron stimuloiminen munuaisten lävitse, käyttö hepariinin asemasta tai lisänä punasolusuodatuksen dialyysissä, veriplasman, erikoisesti verihiutalevaraston säilöntä, synnytyspoltteiden estäminen, raskausmyrkytyksen hoito, aivon verenkierron parantaminen jne. Lisäksi keksinnön mukaisilla prostaglandiini-analogeilla on lisäkasvua estävät ominaisuudet. Keksinnön mukaisia prostaglandiineja voidaan myös käyttää yhdistelmänä esimerkiksi β -salpaajien tai diureettisten aineiden kanssa. Yhdisteiden annostus on tavallisesti 1,5-1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ päivä annosteltuna ihmiselle. Yksikköannos farmaseuttisesti hyväksyttävälle kantajalle on yleensä 0,01-100 mg.

Injektoitavissa laskimonsisäisesti tajuissaan oleville rotille, joilla on kohonnut verenpaine, annoksina 5,

20 ja 100 µg/kg ruumiin painoa on yhdisteillä todettu olevan voimakkaampi painetta alentava ja kauemmin kestävä vaikutus kuin PGE₂:lla ja PGA₂:lla aiheuttamatta ripulia kuten PGE₂ tai sydämen sykinnän epäsäännöllisyyttä kuten
 5 PGA₂.

Injektoitaessa laskimonsisäisesti nukutetuille kaniineille keksinnön mukaisilla yhdisteillä on verrattuna yhdisteisiin PGE₂ ja PGA₂ voimakkaampi ja huomattavasti kauemmin kestävä verenpainetta vähentävä vaikutus vaikuttamatta muihin sileälihas-eliimiin tai elintoimintoihin.
 10

Parenteraalista annostelua varten käytetään steriilejä, injektoitavia vesi- tai öljyliuoksia. Suun kautta annostelua varten ovat sopivia tabletit lääkerakeet tai kapselit.

15 Uusista yhdisteistä voidaan valmistaa farmaseuttinen valmiste, joka sisältää yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti siedettävää suolaa seoksena tai yhdistelmänä farmaseuttisesti sopivan kantajan kanssa.

Keksinnön mukaisia aktiivisia aineita käytetään yhdessä tunnettujen ja farmasiassa tavanomaisten lisäaineiden kanssa esimerkiksi verenpainetta alentavien lääkkeiden valmistamiseksi.
 20

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

25 11,15-bis(0-asetyyli)-16-fluori-7-oksoprosta-
sykliini-metyyliesteri

45 mg seleenidioksidia lisätään liuokseen, jossa on 470 mg 16-fluoriprostasykliini-11,15-diasetaatti-metyyliesteriä 10 ml:ssa absoluuttista dioksaania, ja seosta kuumennetaan 100°C:ssa argonissa 1,5 tuntia. Liuos
 30 sekoitetaan jääveteen ja seos uutetaan vuorotellen eetterillä ja etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla

ja väkevöidään. Saadaan 228 mg raakatuotetta, joka puhdistetaan preparatiivisilla ohutkerros-levyillä (heksaani/etyyliasettaatti/trietyyliamiinissa 7:3:0,5 - eluantti). Saadaan 161 mg otsikoitua yhdistettä öljynä.
5 IR: 2940, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360, 1250/cm.

Esimerkin 1 lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

la) 16-fluoriprostaglandiini-F_{2α}-metyyliesteri (saksalainen hakemus julkaisu 23 20 368)

Diatsometaani-liuos lisätään 0°C:ssa liuokseen,
10 jossa on 840 mg 16-fluoriprostaglandiini-F_{2α}:a 30 ml:ssa dietyylieetteriä, siihen saakka kunnes reaktioliuoksen keltainen väri jää pysyväksi. Ylimäärä diatsometaania poistetaan lisäämällä pisaroittain jääetikkaa ja väritön liuos väkevöidään tyhjässä. Raakatuote kromatografoidaan silikageelillä käyttämällä gradientti-eluanttina metyleenikloridi/asetoni-seosta. Saadaan 790 mg otsikoitua yhdistettä.
15

lb) 5,6-dihydro-16-fluori-5-jodiprostasykliini-metyyliesteri

20 46 ml vettä ja 2,86 g natriumbikarbonaattia lisätään liuokseen, jossa on 770 mg esimerkin la) mukaista metyyliesteriä 28 ml:ssa eetteriä. Seos jäähdytetään 0°C:seen ja lisätään 40 ml 2,5 prosenttista jodiliuosta eetterissä 30 minuutissa. 4 tunnin kuluttua
25 lisätään eetteriä reaktioseokseen ja vesipitoinen faasi erotetaan pois ja uutetaan eetterillä. Yhdistetyt eetterifaasit pestään perättäin 5 prosenttisella tiosulfaattiliuoksella ja suolaliuoksella. Eetteriliuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään. Raakatuote suodatetaan silikageelillä metyleenikloridi/20 % asetonissa.
30 Saadaan 1,04 g otsikoitua yhdistettä.

lc) 5,6-dihydro-16-fluori-5-jodiprostasykliini-11,15-diasetaatti-metyyliesteri

35 1,04 g esimerkin lb) mukaan valmistettua diolia liuotetaan 5,7 ml:aan pyridiiniä ja 1,50 ml:aan etikkahappoanhydridiä ja seoksen annetaan olla huoneen lämpö-

tilassa 18 tuntia. Liuos väkevöidään tyhjössä ja jäännös suodatetaan silikageelillä pentaani/eetterissä (7:3). Saadaan 1,17 g otsikoitua yhdistettä värittömänä öljynä. IR: 2960, 2950, 2860, 2730, 1245, 975/cm.

5 ld) 16-fluoriprostasykliini-11,15-diasetaatti-metyyliesteri

3,0 ml diatsobisylkloundekeenä lisätään liuokseen, jossa on 1,17 g esimerkin 1c) mukaan valmistettua jodieetteriä 10 ml:ssa bentseeniä, ja seosta sekoitetaan argonissa 3 tuntia. Sitten seos laimennetaan eetterillä ja eetteriliuos uutetaan neljästi vedellä. Eetterifaasit kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Saadaan 910 mg otsikoitua yhdistettä öljynä.

Esimerkki 2

15 16-fluori-7-oksoprostasykliini

Liuos, jossa on 80 mg esimerkin 1 mukaisesti valmistettua diasetaattia, lisätään 6,0 ml:aan metanolia ja sen jälkeen lisätään 0,45 ml 1N natriumhydroksidiliuosta argonatmosfäärissä. Seos väkevöidään 48 tunnin kuluttua tyhjössä huoneen lämpötilassa ja jäännös liuotetaan 2,0 ml:aan vettä. Vesiliuos uutetaan eetterillä, eetterifaasi säädetään pH-arvoon 4,5 lisäämällä 0,1N rikkihappoliuosta. Vesifaasi uutetaan sen jälkeen useita kertoja etyyliasetaatilla ja yhdistetyt etyyliasettaatti-uutteet pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään. Saadaan 62 mg otsikoitua yhdistettä.

IR: 3400 (leveä), 2950, 1740, 1715, 1660, 1460, 1360/cm.

Esimerkki 3

30 11,15-bis(0-asetyyli)-18,19-didehydro-19-metyyli-7-oksoprostasykliini-metyyliesteri

Esimerkin 1 mukaisesti saadaan 141 mg otsikoitua yhdistettä lähtemällä 480 mg:sta 19-metyyli-18,19-didehydroprostasykliini-11,15-diasetaattimetyyliesteriä. IR: 2950, 1750, 1710, 1670, 1440, 1370, 1240/cm.

Esimerkin 3 mukainen lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3a) 4-bromi-2-metyyli-2-buteeni (dimetyyliallyyli-bromidi)

5 212 g 37 % bromivetyliuosta jääetikassa lisätään -15°C :ssa 65,6 g:aan juuritislattua isopreenia. Reaktioseosta pidetään -6°C :ssa 2 päivää ja kaadetaan sitten 1,5 litraan jäävettä. Eronnut öljy erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan kolmasti metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatilla, väkevöidään tyhjössä ja tislataan. Saadaan 87 g otsikoitua yhdistettä: kp. $41-50^{\circ}\text{C}$ (30 mm).

10 3b) 2-etoksikarbonyyli-5-metyyli-4-heksenonihappo-etyyliesteri (dimetyyliallyyli-malonihappo-dietyyliesteri)

15 Pannaan 11,5 g natriumia (leikattu pieniksi palasiksi) 3-kaulapulloon, jossa on paluujäähdytin, tiputus-suppilo ja sekoitin. Lisätään pisaroittain 250 ml absoluuttista etanolia niin että seos kiehuu voimakkaasti. 20 Lisätään peräkkäin kuumaan alkoholaatti-liuokseen 80 g malonihappodietyyliesteriä ja 76 g esimerkin 3a) mukaista dimetyyliallyylibromidia. Seosta pidetään kiehumislämpötilassa paluujäähdyttäen 1 tunti. Saostunut natriumbromidi suodatetaan sitten pois ja sakka pestään eetterillä. 25 Suodos pestään natriumkloridiliuoksella, eetterifaasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla, väkevöidään tyhjössä ja tislataan. Saadaan 99 g otsikoitua yhdistettä: kp. $130-132^{\circ}\text{C}$ (13 mm).

30 3c) 2-karboksi-5-metyyli-4-heksenonihappo (dimetyyliallyyli-malonihappo)

35 19,6 g kaliumhydroksidia ja 25 ml vettä lisätään liuokseen, jossa on 22,8 g esimerkin 3b) mukaan saatua diesteriä 50 ml:ssa etanolia, ja seosta kuumennetaan paluujäähdyttäen 4 tuntia. Sitten liuos väkevöidään voimakkaasti tyhjössä, jäännös liuotetaan 25 ml:aan vettä ja liuos tehdään happameksi (pH 1) lisäämällä

pisaroittain väkevää kloorivetyhappoa samalla jäähdyt-
tään jäällä. Vesiliuos uutetaan viidesti eetterillä,
yhdistetyt eetterifaasit pestään kyllästetyllä natrium-
kloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja
väkevöidään tyhjöissä. Jäännös kiteytetään bentseenistä
ja saadaan 13,7 g otsikoitua yhdistettä: sp. 96-97°C.

3d) 5-metyyli-4-heksenonihappo (dimetyyliallyyli-
etikkahappo)

15 g esimerkin 3c) mukaan saatua dikarboksyylihap-
poa kuumennetaan 150-160°C:seen tisluslaitteessa. Kun
hiilidioksidin kehittyminen on päättynyt tislataan
jäännös tyhjöissä. Saadaan 10,1 g otsikoitua yhdistettä:
kp. 102-107°C (10 mm).

3e) 5-metyyli-4-heksenonihappo-metyyliesteri (dime-
tyyliallyyli-etikkahappo-metyyliesteri)

Eetteripitoinen diatsometaaniliuos lisätään liuok-
seen, jossa on 13,1 g esimerkin 3d) mukaan saatua karbok-
syylihappoa 30 ml:ssa eetteriä, siihen asti kunnes reak-
tioliuoksen keltainen väri jää pysyväksi. Ylimäärä tiatso-
metaania poistetaan lisäämällä pisaroittain jääetikkaa
ja väritön liuos väkevöidään tyhjöissä. Sitten jäännös
tislataan tyhjöissä. Saadaan 10 g otsikoitua yhdistettä:
kp. 56-59°C (li 13 mm).

3f) (6-metyyli-2-okso-5-heptenylideeni)-trifenyyli-
fosforaani

53 ml n-butyylilitium-liuosta (2,2 M) lisätään
argonissa suspensioon, jossa on 42,9 g trifenyylimet-
tylifosfoniumbromidia 400 ml:ssa absoluuttista eette-
riä ja liuosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tun-
tia. Yhden tunnin aikana lisätään pisaroittain 8,2 g
esimerkin 3e) mukaan saatua esteriä 100 ml:ssa absoluut-
tista etanolia metyleeni-trifenyylifosforaanin keltai-
seen liuokseen. 1,5 tunnin kuluttua valkoinen sakka suo-
datetaan ja liuotetaan veteen. Vesiliuos uutetaan eet-
terillä ja eetteri-uutteet yhdistetään suodoksen kanssa.

Yhdistetty eetteriliuos pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä. Puhdistamiseksi jäännös suodattetaan silikageelin lävitse heksaani/50-100 % etyyliasetaatissa. Saadaan 12,34 g otsikoitua yhdistettä.

5

3g) (1S,5R, 6R, 7R)-7-bentsoyylioksi-6-[(E)-7-metyyli-3-okso-1,6-oktadienyyl]i-2-oksabisyklo-
[3,3,0]-oktan-3-oni

Seosta, jossa on 3,9 g (1S,5R,6R,7R)-6-formyyli-

10

7-bentsoyylioksi-2-oksabisyklo[3,3,0]oktan-3-onia
(E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc., 91, 5675 (1969))

ja 5,5 g esimerkin 3f) mukaan saatua fosforaania 110 ml:ssa absoluuttista bentseeniä, sekoitetaan huoneen lämpötilassa argonissa 5,5 tuntia. Sitten reaktioliuos väkevöidään tyhjöissä ja jäännös puhdistetaan kromatografoimalla kolonnissa silikageelillä heksaani/20-40 % etyyliasetaatissa. Saadaan 3,8 g otsikoitua yhdistettä.

15

3h) (1S,5R,6R,7R, 3'S)-7-bentsoyylioksi-6-[(E)-3-hydroksi-7-metyyli-1,6-oktadienyyl]i-2-oksabisyklo[3,3,0]oktan-3-oni

20

135 ml eetteri-sinkkiboorihydridin liuosta lisätään liuokseen, jossa on 1,9 g esimerkin 3g) mukaan saatua ketonia 132 ml:ssa dimetoksietaanina, ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa argonissa 2,5 tuntia. Sitten reaktioliuos laimennetaan 100 ml:lla eetteriä ja 10 ml vettä lisätään pisaroittain. 10 minuutin kuluttua eetteriliuos dekantoidaan pois sakasta ja sakka pestään useita kertoja eetterillä. Yhdistetyt eetterifaasit pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä. Suoritetaan kaikkiaan 4 sellaista reaktiota. Yhdistetyt raakatuotteet puhdistetaan kaksinkertaisella kromatografialla silikageelillä metyleenikloridi/1-4 % alkoholissa. Saadaan 2,4 g otsikoitua yhdistettä.

25

30

3i) 2RS, 3aR, 4R, 5R, 6aS, 3'S)-4-[(E)-3-hydroksi-7-metyyli-1,6-oktadienyli]-5-hydroksiperhydro syklopenta[b]furan-2-oli

5 4,5 ml di-isobutyylialuminiumhydridin 20 % liuosta toluenissa lisätään pisaroittain argonissa -65°C :ssa liuokseen, jossa on 400 mg esimerkin 3h) mukaan saatua alkoholia 16,5 ml:ssa absoluuttista toluenia. 30 minuutin kuluttua seokseen lisätään 1,65 ml isopropanolia ja liuoksen lämpötilan annetaan nousta 0°C :seen. Sitten
10 lisätään liuokseen 16,5 ml vettä ja sekoitetaan 10 minuuttia. Seos uutetaan kolmasti metyleenikloridilla, orgaaniset faasit yhdistetään, pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä. Saadaan 353 mg väritöntä öljyä,
15 jota käytetään seuraavassa vaiheessa puhdistamatta.

3j) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-trihydroksi-19-metyyli-5,13,18-prostatrienonihappo ja sen

3k) metyyliesteri

3j) Liuokseen, jossa on 2,82 g 4-karboksibutyylitri-
20 fenyyli fosfoniumbromidia 8 ml:ssa absoluuttista dimetyylisulfoksidia, lisätään pisaroittain 12,2 ml metaanisulfinyylimetyyli-natriumia absoluuttisessa dimetyylisulfoksidissa (2,0 g 50 % natriumhydridisuspensiota liuotetaan 40 ml:aan absoluuttista dimetyylisulfoksidia 0,5 tunnissa 70°C :ssa argonissa) ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa argonissa 30 minuuttia. Tämä liuos jäädytettyinä 50°C :seen lisätään sitten pisaroittain liuokseen, jossa on 353 mg esimerkin 3i) mukaan saatua laktolia 5 ml:ssa absoluuttista dimetyylisulfoksidia, ja seosta sekoitetaan 50°C :ssa argonissa 3 tun-
30 tia. Sitten reaktioliuokseen lisätään 40 ml vettä ja seos uutetaan kolmasti eetterillä. Orgaaniset uutteen hylätään. Vesipitoinen faasi tehdään happameksi (pH 4) 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutetaan perättäin kol-
35 masti heksaani/eetteriseoksella 1:1 ja kolmasti puhtaalla metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pes-

tään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä etyyli-asetaatti/metanolissa. Saadaan 210 mg otsikoitua yhdistettä.

3k) Esimerkin 3j) mukaan saatu prostatrienonihappo liuotetaan 2 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään eetteri-diatsometaani-liuos. Sitten liuos väkevöidään tyhjössä ja jäännös puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä ja eluoimalla metyleenikloridi/1-8 % etanolilla. Saadaan 180 mg otsikoitua yhdistettä metyyliesterinä. IR: 3390, 3000-2860, 1735, 1670, 1650, 1440, 1170, 1055, 1020/cm.

3l) 5,6-dihydro-5-jodi-19-metyyli-18,19-didehydro-prostasykliini-metyyliesteri

Analogisesti esimerkin lb) kanssa saadaan 1,10 g otsikoitua yhdistettä 760 mg:sta esimerkin 3k) mukaan valmistettua metyyliesteriä.

3m) 5,6-dihydro-5-jodi-19-metyyli-18,19-didehydro-prostasykliini-11,15-diasetaatti-metyyliesteri

Analogisesti esimerkin lc) kanssa saadaan 1,20 g otsikoitua yhdistettä lähtemällä 1,10 g:sta esimerkin 3i) mukaan valmistettua diolia.

3n) 18,19-didehydro-19-metyyliprostasykliini-11,15-diasetaatti-metyyliesteri

Analogisesti esimerkin ld) kanssa saadaan 915 mg otsikoitua yhdistettä 1,20 g:sta esimerkin 3m) mukaista diasetaattia.

Esimerkki 4

18,19-didehydro-19-metyyli-7-oksoprostasykliini

Liuos, jossa on 130 mg 11,15-bis(0-asetyyli)-18,19-didehydro-19-metyyli-7-oksoprostasykliini-metyyliesteriä 7,4 ml:ssa metanolipitoista kaliumhydroksidiliuosta (1,94 g kaliumhydroksidia liuotettuna 12,9 ml:aan vettä ja 64,6 ml:aan metanolia), sekoitetaan huoneen lämpötilassa argonissa 3 tuntia. Sitten reaktio-

liuosta väkevöidään huoneen lämpötilassa tyhjöissä ja jäännökseen lisätään 4 ml vettä. Vesipitoinen liuos uutetaan kerran eetterillä ja eetteriuute hylätään. Vesipitoinen faasi tehdään happameksi (pH 4,5-5,0) 10 %
 5 sitruunahappoliuoksella ja uutetaan perättäin kahdesti kloroformilla, kerran kloroformi/10 % etanolilla ja kerran etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen yhdistetään, pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään. Saadaan 96 mg
 10 happoa, joka puhdistusta varten kromatografoidaan sili-kageelillä metyleenikloridi/30-40 % asetoni/3-9 % etanolissa. Saadaan 85 mg otsikoitua yhdistettä.
 IR: 3400 (leveä), 2940, 1740, 1710, 1665, 1440, 1370/cm.

Esimerkki 5

15 18,19-didehydro-19-metyyli-7-oksoprostasykliini.
tris(hydroksimetyyli)-aminometaani-suola

Liuosta, jossa on 38 mg esimerkissä 4 kuvattua happoa 2,0 ml:ssa asetonitriiliä, kuumennetaan 40°C:seen ja liuokseen lisätään 12 mg tris(hydroksimetyyli)-aminometaania 0,1 ml:ssa vettä. Seosta sekoitetaan huoneen
 20 lämpötilassa 14 tuntia. Liuottimen ylimäärä poistetaan tyhjöissä ja saadaan 86 mg otsikoitua yhdistettä.

Esimerkki 6

25 11,15-bis(0-2-tetrahydropyranyyli)-19-kloori-
18,19-didehydro-7-oksoprostasykliini-metyyliesteri

Analogisesti esimerkin 1 kanssa saadaan 185 mg otsikoitua yhdistettä lähtemällä 500 mg:sta 18,19-didehydro-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-kloori-prostasykliini-metyyliesteriä.

30 IR: 2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370, 1050, 980/cm.

Esimerkin 6 lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

6a) 3-kloori-2-butenyylimalonihappo-etyyliesteri
 12,5 g natriumia (leikattu pieniksi palasiksi) pannaan kolmikaulaiseen pulloon, jossa on paluujäähdyt-
 35 tin, tiputussuppilo ja sekoitin. Lisätään 250 ml abso-

luuttista etanolia pisaroittain niin että seos kiehuu reippaasti. Sitten lisätään pisaroittain kuumaan alkoholaatti-liuokseen 80 g tislattua malonihappo-dietyyliesteriä. Liuoksen annetaan jäähtyä noin 75^oC:seen ja lisätään pisaroittain 66,5 g cis-trans-1,3-dikloori-2-buteenia. Seosta kuumennetaan paluujäähdyttämällä 1 tunti. Saostunut natriumkloridi suodatetaan pois ja sakka pestään metyleenikloridilla. Orgaaninen liuos väkevöidään, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja liuos pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjässä ja tislataan. Saadaan 76 g otsikoitua yhdistettä: kp. 100-108^oC (0,5 mm).

6b) 3-kloori-2-butenyylimalonihappo

19,4 g kaliumhydroksidia lisätään liuokseen, jossa on 24,87 g esimerkissä 6a) kuvattua diestieriä 50 ml:ssa etanolia ja 25 ml:ssa vettä, ja seosta kuumennetaan paluujäähdyttämällä 35 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjässä, jäännös liuotetaan 25 ml:aan vettä ja jäällä samalla jäähdyttämällä lisätään liuokseen pisaroittain väkevää kloorivetyhappoa (pH 1). Vesipitoinen faasi uutetaan viidesti käyttäen 100 ml eetteriä joka kerta, yhdistetyt eetterifaasit pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjässä. Jäännös kiteytetään bentseenistä. Saadaan 15,2 g otsikoitua yhdistettä: sp. 95-97^oC.

6c) 5-kloori-4-heksenonihappo

Tislauslaitteessa 15 g esimerkin 6b) mukaista dikarboksyylihappoa dekarboksyloidaan analogisesti esimerkin 3d) kanssa. Jäännös tislataan tyhjässä ja saadaan 10,8 g otsikoitua yhdistettä: kp. 129-130^oC (13 mm).

6d) 5-kloori-4-heksenonihappo-metyyliesteri

Lievä ylimäärä eetteri-diatsometaaniliuosta lisätään liuokseen, jossa on 10,4 g esimerkin 6c) mukaista karboksyylihappoa. Reaktioliuos väkevöidään tyhjässä ja sitten tislataan. Saadaan 10,4 g otsikoitua

tua yhdistettä: kp. 87-89°C (18 mm).

6e) 6-kloori-2-oksohept-5-eenifosfonihappo-dimetyyliesteri

21,8 ml n-butyylilitium-liuosta (2,2M heksaanissa) lisätään pisaroitain -65°C:ssa liuokseen, jossa on 5,58 g metaanifosfonihappo-dimetyyliesteriä 160 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja seosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 15 minuuttia. Sitten lisätään 4,05 g esimerkin 6d) mukaista metyyliesteriä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitetaan -65°C:ssa 1 tunti. Liuos kuumennetaan -10°C:seen, lisätään 2,80 ml etikkahappoa ja seos väkevöidään. Jäännös jaetaan eetterin ja veden kesken, eetterifaasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös puhdistetaan palloputki-tislauksella. Saadaan 4,23 g otsikoitua yhdistettä (haudelämpötila 180-185°C, 1,5 torria).

6f) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-3-okso-7-kloori-1,6-oktadienylyli]-7-bentsoyylioksi-2-oksabisyklo-[0,3,0]oktan-3-oni

Suspensioon, jossa on 720 mg natriumhydridiä (50 % suspensio öljyssä) 85 ml:ssa absoluuttista dimetoksietaania, lisätään pisaroitain liuos, jossa on 4,2 g esimerkin 6e) mukaan valmistettua fosfonaattia 15 ml:ssa dimetoksietaania ja tätä seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa argonissa 2 tuntia. Sitten lisätään liuos, jossa on 3,62 g (1S,5R,6R,7R)-6-formyyli-u-bentsoyylioksi-2-oksabisyklo-[3,3,0]oktan-3-onia [J. Am. Chem. Soc., 96, 5865 (1974)] 45 ml:ssa dimetoksietaania, -20°C:ssa ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa vielä 2 tuntia. Sitten liuos neutraloidaan etikkahapolla, laimennetaan eetterillä ja pestään 4 % natriumbikarbonaattiliuoksella. Eetterifaasi pestään neutraaliksi vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Saadaan 3,80 g otsikoitua yhdistettä öljynä.

IR: 2950, 1770, 1720, 1700, 1640, 1460, 1280, 1160,
1115, 715/cm.

6g) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-(3S)-3-hydroksi-7-kloori-1,6-oktadienyyl]-7-bentsoyylioksi-2-oksobis-
5 syklo[3,3,0]oktan-3-oni

235 ml eetteri-sinkkiboorihydridi-liuosta (valmistus: "Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Vol. IV, sivu 241, Verlag Chemie) lisätään 5°C:ssa liuokseen, jossa on 3,8 g esimerkin 6f) mukaista ketonia 230 ml:ssa dimetoksietaanina, ja seosta sekoitetaan 5 tuntia. Sen jälkeen kun on lisätty varovaisesti vettä seos laimennetaan eetterillä ja liuosta ravistellaan suolaliuoksen kanssa. Faasien erottamisen jälkeen eetteriliuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä pentaani/eetteri-seoksessa (8:2). Saadaan 2,1 g α -alkoholia (3S-konfiguraatio) ja sitten 930 mg vastaavaa β -alkoholia (3R-konfiguraatio).

IR (α -alkoholi): 3600, 2965, 1770, 1720, 1600, 1270,
20 975/cm.

6h) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-(3S)-3-hydroksi-7-kloori-1,6-oktadienyyl]-7-hydroksi-2-oksabisyklo-
[3,3,0]oktan-3-oni

640 mg kaliumbikarbonaattia lisätään liuokseen, jossa on 2,1 g esimerkin 6g) mukaista α -alkoholia 100 ml:ssa metanolia, ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa argonissa 4 tuntia. Liuos väkevöidään tyhjöissä, lisätään 90 ml 1N kloorivetyhappoa ja seos uutetaan eetterillä. Eetteriuutteet pestään neutraaliksi vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä. Puhdistamisen jälkeen kolonni-kromatografoimalla saadaan 1,35 g otsikoitua yhdistettä värittömänä öljynä.

IR: 3600, 2965, 1770, 975/cm.

6i) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,6Z)-(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-7-kloori-1,6-oktadienyyli]-7-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2-oksabisyklo[3,3,0]oktan-3-oni

5 756 mg dihydropyraania ja 5,5 mg p-tolueenisulfo-
nihappoa lisätään liuokseen, jossa on 1,20 g esimerkin
6h) mukaista diolia 2l ml:ssa metyleenikloridia, ja
seosta sekoitetaan 0°C:ssa 30 minuuttia. Sitten seos lai-
mennetaan metyleenikloridilla ja uutetaan samalla ravis-
10 taen 4 % natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen faa-
si pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja
väkevöidään tyhjöissä. Saadaan 1,85 mg otsikoitua yhdis-
tettä värittömänä öljynä.

IR: 2950, 1768, 976/cm.

15 6j) (2RS, 3aR,4R,5R,6aS)-4-[(1E,6Z)-(3S)-3-(tetra-
hydropyran-2-yylioksi)-7-kloori-1,6-oktadie-
nyyli]-2-hydroksi-5-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
perhydro syklopenta[b]furani

20 Analogisesti esimerkin 3i) kanssa saadaan 1,79 g
otsikoitua yhdistettä 1,85 g:sta esimerkin 6i) mukais-
ta laktonia.

6k) (5Z,13E,18Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9-hydroksi-11,15-
bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-klooriprosta-
trienonihappo

25 Analogisesti esimerkin 3j) kanssa saadaan 690 mg
otsikoitua prostatrienonihappoa lähtemällä 1,75 g:sta
esimerkin 6j) mukaista laktolia.

6l) esimerkin 6k) otsikoidun yhdisteen metyyliesteri

30 Analogisesti esimerkin 3k) kanssa saadaan 670 mg
metyyliesteriä lähtemällä esimerkin 6k) mukaan valmis-
tetusta prostatrienonihaposta.

6m) 5-jodi-5,6-dihydro-18,19-didehydro-11,15-bis-
(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-klooriprosta-
sykliini-metyyliesteri

35 25,5 ml vettä ja 1,53 g natriumbikarbonaattia
lisätään liuokseen, jossa on 670 mg esimerkin 6l) mu-

kaista metyyliesteriä, ja seos jäädytetään 0°C:seen. Jäädytettyyn liuokseen lisätään 10 minuutin kuluessa pisaroittain liuos, jossa on 649 mg jodia 21 ml:ssa eetteriä, ja seosta sekoitetaan 0°C:ssa 4 tuntia. Vesi-
 5 pitoinen faasi erotetaan eetteriliuoksesta ja eetteri-
 faasi pestään 5 % natriumtiosulfaattiliuoksella. Orgaaninen faasi pestään kahdesti vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjässä. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/11-20 % etyyliasetaatissa. Saadaan 757 mg otsikoitua yhdistettä.

IR: 2950, 1750, 1440, 1030, 980/cm.

6n) 18,19-didehydro-11,15-bis(tetrahydropyran-2-
 yylioksi)-19-klooriprostasykliini-metyyliesteri

1,4 ml diatsabisykloundekeenä lisätään liuokseen, jossa on 750 mg esimerkin 6m) mukaista jodi-eetteriä 7,0 ml:ssa absoluuttista bentseeniä, ja seosta sekoitetaan 50°C:ssa argonissa 2 tuntia. Sitten liuos laimennetaan eetterillä ja pestään viidesti vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjässä. Saadaan 602 mg otsikoitua yhdistettä.

IR: 2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Esimerkki 7

19-kloori-18,19-didehydro-7-oksoprostasykliini-
 metyyliesteri

25 Liuosta, jossa on 480 mg esimerkissä 6 kuvattua bis-tetrahydropyranyyli-eetteriä 20 ml:ssa jääetikka/tetrahydrofuraani/veden seosta (65:35:10), sekoitetaan argonissa 15 tuntia. Sitten liuos laimennetaan etyyliasetaatilla ja pestään perättäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Orgaaninen liuos
 30 kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjässä. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/30-50 % asetonissa. Saadaan 292 mg otsikoitua yhdistettä.

IR: 3450, 2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

Esimerkki 819-kloori-18,19-didehydro-7-oksoprostasykliini

Liuosta, jossa on 200 mg esimerkin 7 mukaista
 diolia 2,5 ml:ssa metanolipitoista kaliumhydroksidi-
 5 liuosta (1,94 g kaliumhydroksidia 12,9 ml:ssa vettä
 ja 64,6 ml:ssa metanolia), sekoitetaan huoneen lämpö-
 tilassa argonissa 3 tuntia. Sitten lisätään 10 ml vettä
 liuokseen ja seos puhdistetaan eetterillä. Eetterifaa-
 sit hylätään. Vesipitoinen faasi tehdään happameksi
 10 (pH 4,5) 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutetaan perät-
 täin kahdesti kloroformi/5 % etanolilla ja kerran etyyli-
 asetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään
 kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan nat-
 riumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Saadaan 189 mg
 15 otsikoitua yhdistettä.
 IR: 3400 (leveä), 2950, 1740, 1710, 1665, 1665, 1440,
 1370/cm.

Esimerkki 911,15-bis(0-2-tetrahydropyranyyli)-18,19-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteri

130 mg kalium-tert.-butoksidia lisätään liuokseen,
 jossa on 581 mg esimerkin 6 n) mukaan saatua prostasyklii-
 ni-johdannaista 3,5 ml:ssa absoluuttista dimetyylisulfok-
 sidia, ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa argo-
 25 nissa 3 tuntia. Sitten liuokseen lisätään jäätä ja seos
 uutetaan eetterillä. Eetteriuute pestään vedellä, kuiva-
 taan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Jään-
 nös (530 mg) käytetään puhdistamatta edelleen.
 IR: 2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Esimerkki 1011,15-bis(0-2-tetrahydropyranyyli)-18,19-tetradehydro-7-oksoprostasykliini-metyyliesteri

Analogisesti esimerkin 1 kanssa saadaan 115 mg
 otsikoitua yhdistettä 520 mg:sta esimerkin 9 mukaan val-
 35 mistettua asetyleeni-johdannaista.
 IR: 2950, 1740, 1715, 1665, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Esimerkki 117-okso-18,19-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteri

5 Analogisesti esimerkin 7 kanssa saadaan 65 mg
otsikoitua yhdistettä 110 mg:sta esimerkin 10 mukaista
7-keto-johdannaista.

IR: 3450, 2950, 1740, 1715, 1665, 1440, 1370/cm.

Esimerkki 127-okso-18,19-tetradehydroprostasykliini

10 Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan 57 mg
otsikoitua yhdistettä 65 mg:sta esimerkissä 11 kuvat-
tua metyyliesteriä.

IR: 3400 (leveä), 2950, 1740, 1710, 1665, 1440, 1370/cm.

Esimerkki 13

15 11,15-bis(0-2-tetrahydropyranyyli)-19-kloori-
18,19-didehydro-16-metyyli-7-oksoprostasykliini-
metyyli-esteri

20 Analogisesti esimerkin 1 kanssa saadaan 235 mg
otsikoitua yhdistettä 650 mg:sta 16-metyyli-18,19-di-
dehydro-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-19-kloori-
prostasykliini-metyyliesteriä.

IR: 2950, 1740, 1710, 1670, 1440, 1370, 1050, 980/cm.

Esimerkin 13 lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

25 13a) 3-kloori-2-butenyylimetyylimalonihappo-etyyli-
esteri-(2-etoksikarbonyyli-2-metyyli-5-kloori-
4-heksenonihappo-etyyliesteri)

30 Analogisesti esimerkin 6a) kanssa saadaan 85 g
otsikoitua yhdistettä, kp. 105-112°C (0,5 mm) 66,5 g:sta
cis-trans-1,3-dikloori-2-buteenia ja 87 g:sta metyyli-
malonihappo-dietyyliesteriä.

13b) 16-metyyli-18,19-didehydro-11,15-bis(tetrahydro-
pyran-2-yylioksi)-19-klooriprostasykliini-
metyyliesteri

35 Lähtemällä 3-kloori-2-butenyylimetyylimaloni-
happo-etyyliesteristä, joka on valmistettu esimerkin
3a) mukaan, saadaan 720 mg otsikoitua yhdistettä analo-

gisesti esimerkkien 6b)-6n) kanssa.

IR: 2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Esimerkki 14

5 19-kloori-18,19-didehydro-16-metyyli-7-oksopros-
tasykliini-metyyliesteri

Analogisesti esimerkin 7 kanssa saadaan 305 mg
otsikoitua yhdistettä 520 mg:sta esimerkissä 13 kuvat-
tua bis(tetrahydropyranyyli)eetteriä.

IR: 3450, 2950, 1750, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

10 Esimerkki 15

19-kloori-18,19-didehydro-16-metyyli-7-okso-
prostasykliini

Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan 215 mg
otsikoitua yhdistettä 240 mg:sta esimerkin 14 mukaista
diolia.

15 IR: 3400 (leveä), 2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

Esimerkki 16

20 16-metyyli-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
18,19-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteri

Analogisesti esimerkin 9 kanssa saadaan 148 mg
otsikoitua yhdistettä 590 mg:sta esimerkin 13b) mukais-
ta 19-kloori-johdannaista.

IR: 2950, 1750, 1705, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Esimerkki 17

25 11,15-bis(0-2-tetrahydropyranyyli)-16-metyyli-
7-okso-18,19-tetradehydroprostasykliini-metyy-
liesteri

Analogisesti esimerkin 1 kanssa saadaan 132 mg otsikoi-
tua yhdistettä 490 mg:sta esimerkin 16 mukaista asety-
leeni-johdannaista.

30 IR: 2950, 1740, 1715, 1660, 1440, 1370, 1050, 975/cm.

Esimerkki 18

35 16-metyyli-7-okso-18,19-tetradehydroprostasykliini
Analogisesti esimerkkien 11 ja 12 kanssa saa-
daan 63 mg otsikoitua yhdistettä 130 mg:sta esimerkin 17
mukaista ketonia.

IR: 3400 (leveä), 2950, 1740, 1710, 1670, 1440, 1370/cm.

Esimerkki 19

(17Z)-11,15-bis(0-asetyyli)-17,18-didehydro-7-oksoprostasykliini-metyyliesteri

5 Analogisesti esimerkin 1 kanssa saadaan 179 mg otsikoitua yhdistettä 480 mg:sta 17,18-(cis)-didehydroprostasykliini-11,15-diasetaatti-metyyliesteriä.

IR: 2950, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360, 1240/cm.

10 Esimerkin 19 lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

19a) 17,18-(cis)-didehydroprostasykliini-11,15-diasetaatti-metyyliesteri (PGI₃-11,15-diasetaatti-metyyliesteri)

15 Analogisesti esimerkkien 1c) ja 1d) kanssa saadaan 595 mg otsikoitua yhdistettä 750 mg:sta 5-jodi-17,18-(cis)-didehydro-PGI₁-metyyliesteriä [R. Johnson et al., J. Am. Chem. Soc., 100, 17690 (1978)].

IR: 2950, 1740, 1700, 1460, 1360, 1240/cm.

Esimerkki 20

20 (17Z)-17,18-didehydro-7-oksoprostasykliini

Analogisesti esimerkin 2 kanssa saadaan 105 mg otsikoitua yhdistettä 160 mg:sta esimerkissä 19 kuvattua diasetaatti-metyyliesteriä.

IR: 3400 (leveä), 2940, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360/cm.

25 Esimerkki 21

16-fluori-7-oksoprostasykliini-metoksimetyyliesteri

30 Liuokseen, jossa on 190 mg esimerkin 2 mukaan valmistettua prostasykliini-johdannaista liuotettuna 0,5 ml:aan absoluuttista metyleenikloridia 0°C:ssa, lisätään 0,1 ml etyyli-di-isopropyliamiinia ja 0,06 ml kloorimetyyli-metyyलिएetteriä. Liuoksen annetaan seistä 2 tuntia, sitten lisätään vettä seokseen ja seos uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla. Orgaaniset
35 utteet yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja

väkevöidään tyhjössä. Jäännös puhdistetaan preparaatiivisella ohutkerros-kromatografiolla (heksaani/etyyliasettaatti 1:1) ja saadaan 136 mg otsikoitua yhdistettä öljynä.

5 IR: 3450, 2950, 1740, 1710, 1660, 1460, 1360/cm.

Esimerkki 22

16-metyyli-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-18,19-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteri

10 Analogisesti esimerkin 6n) kanssa saadaan 490 mg otsikoitua yhdistettä lähtemällä 630 mg:sta 16-metyyli-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-5-jodi-5,6-dihydro-18,19-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteriä.

IR: 2945, 1740, 1705, 1440, 1030/cm.

Esimerkin 22 lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

15 22a) 16-metyyli-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-18,19-tetradehydroprostaglandiini-F₂-metyyliesteri

20 Eetteri-diatsometaani-liuosta lisätään liuokseen, jossa on 546 mg 16-metyyli-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-18,19-tetradehydroprostaglandiini-F₂ (saksalainen hakemusjulkaisu 27 29 960) 5,0 ml:ssa eetteriä siihen asti kunnes reaktioliuoksen keltainen väri jää pysyväksi. Ylimäärä diatsometaania poistetaan lisäämällä pisaroittain jääetikkaa ja väritön reaktioliuos vä-

25 keväidään tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan silika-

geelillä käyttäen gradientti-eluoimista heksaani/etyyliasetaatissa. Saadaan 523 mg otsikoitua yhdistettä.

IR: 3045, 2940, 1740, 1440, 1030/cm.

30 22b) 16-metyyli-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-5-jodi-5,6-dihydro-18,19-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteri

Analogisesti esimerkin 1b) kanssa saadaan 645 mg otsikoitua yhdistettä 520 mg:sta esimerkin 22a) mukais-

ta metyyliesteriä.

35 IR: 2945, 1740, 1440, 1040/cm.

Esimerkki 23

7-okso-17,18-tetradehydro-11,15-bis(tetrahydro-
pyran-2-yylioksi)-prostasykliini-metyyliesteri

210 mg seleenidioksidia lisätään liuokseen,

5 jossa on 530 mg 11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
17,18-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteriä 40 ml:
ssa dioksaania, ja seosta kuumennetaan 95°C:ssa argo-
nissa 2 tuntia. Liuosta sekoitetaan jäävedessä ja uute-
taan useita kertoja eetterillä. Orgaaniset faasit yh-
10 distetään, pestään puolikyllästetyllä natriumkloridi-
liuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöi-
dään. Raakatuote (590 mg) kromatografoidaan silikagee-
lillä käyttäen gradientti-eluomista heksaani/20 %
etyyliasetaatissa. Lisäerottaminen suoritetaan prepa-
15 ratiivisella ohutkerros-kromatografiolla käyttäen elu-
anttina heksaani/etyyliasetatti-seosta (85:15).
Saadaan 145 mg otsikoitua yhdistettä.

IR: 2950, 1740, 1710, 1650, 1440, 1360, 1040/cm.

Esimerkin 23 lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

20 23a) 3-heksynonihappo-metyyliesteri

Liuosta, jossa on 5,9 g 3-heksynonihappoa 50 ml:ssa
eetteriä, käsitellään pienellä ylimäärällä eetteri-di-
atsometaaniliuosta. Seokseen lisätään muutama pisara
jäätikkoa, seos väkevöidään tyhjössä ja sitten tislai-
25 taan. Saadaan 5,65 g otsikoitua yhdistettä:
kp. 62°C (5 mm).

IR: 2950, 2220, 1730, 1430, 1250, 1160, 1010/cm.

23b) (2-okso-4-heptynylideeni)-trifenyylifosforaani

61 ml butyyllitium-liuosta (1,3M heksaanissa)
30 lisätään pisaroittain 20 minuutissa suspensioon, jossa
on 28,6 g trifenyylimetyylifosfoniumbromidia 300 ml:ssa
absoluuttista eetteriä, ja seosta sekoitetaan huoneen
lämpötilassa 2 tuntia. Tähän liuokseen lisätään pisa-
roittain 0,5 tunnissa liuos, jossa on 5,04 g esimerkin
35 23a) mukaista esterä 50 ml:ssa absoluuttista eetteriä,

ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Valkoinen sakka suodatetaan ja pestään eetterillä, orgaaninen faasi pestään puolikyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään. Raakatuote puhdistetaan silikageelillä gradientti-eluoimalla heksaani/etyyliasetaatissa. Saadaan 10,4 g otsikoitua yhdistettä.

IR: 3080, 2940, 1590, 1400, 1120, 700/cm.

23c) (1S,5R,6R,7R)-7-bentsoyylioksi-6-[(1E)-3-okso-1-okten-5-ynnyli]-2-oksabisyklo[3,3,0]oktan-3-oni
 Liuos, jossa on 7,4 g (1S,5R,6R,7R)-6-formyyli-7-bentsoyylioksi-2-oksabisyklo[3,3,0]oktan-3-onia (E.J. Corey et al., J. Chem. Soc., 91, 5675 (1969)) ja 10,3 g esimerkin 23b) mukaista fosforaania 200 ml:ssa absoluuttista tolueenia, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 5,5 tuntia. Reaktioliuos väkevöidään tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä gradientti-eluoimalla heksaani/40 % etyyliasetaatissa. Saadaan 9,7 g otsikoitua yhdistettä.

IR: 3020, 1780, 1730, 1640, 1460, 1280, 1170, 1120, 1070, 975, 715/cm.

23d) (1S,5R,6R,7R)-7-bentsoyylioksi-6-[(1E)-(3S)-3-hydroksi-1-okten-5-ynnyli]-2-oksabisyklo[3,3,0]oktan-3-oni
 5,81 g natriumboorihydridiä lisätään liuokseen, jossa on 9,5 g esimerkin 23c) mukaista ketonia 307 ml:ssa absoluuttista metanolia jäädytettynä -40°C:seen, ja seosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 3 tuntia. Ylimäärä natriumboorihydridiä poistetaan lisäämällä 9,62 ml jääetikkaa ja seos väkevöidään kuiviin 30°C:ssa tyhjössä. Jäännökseen lisätään vettä ja liuos uutetaan useita kertoja metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään puolikyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään. Epimeeristen alkoholien erottamiseksi raakatuote (9,75 g) kromatografoidaan huolellisesti silikageelillä gradientti-

eluoimalla pentaani/eetterissä. Saadaan 4,4 g otsikoi-
tua yhdistettä.

IR: 3450, 3000, 2950, 1780, 1720, 1610, 1450, 1270,
1180, 1110, 1060, 980, 715/cm.

- 5 23e) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E)-(3S)-3-hydroksi-1-okten-
5-ynnyli]-7-hydroksi-2-oksabisyklo[3,3,0]oktan-
3-oni

712 mg vedetöntä kaliumkarbonaattia lisätään
liuokseen, jossa on 4,3 g esimerkin 23d) mukaista alko-
10 holia 47 ml:ssa metanolia, ja seosta sekoitetaan huoneen-
lämpötilassa 3 tuntia. Jäällä samalla jäähdyttäen lisä-
tään sitten pisaroitain reaktioliuokseen 0,72 ml väke-
vää kloorivetyhappoa ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös
liuotetaan metyleenikloridiin, liuos kuivataan magne-
15 siumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Raakatuote kro-
matografoidaan silikageelillä gradientti-eluoimalla
metyleenikloridi/asetonissa. Saadaan 2,85 g otsikoi-
tua yhdistettä.

IR: 3950, 2940, 1770, 1420, 1160, 1070, 1030, 970/cm.

- 20 23f) (1S,5R,6R,7R)-6-[(1E)-(3S)-3-(tetrahydropyran-
2-yylioksi)-1-okten-5-ynnyli]-7-(tetrahydropyran-
2-yylioksi)-2-oksabisyklo[3,3,0]oktan-3-oni

1,0 ml dihydropyraania ja 1,25 mg p-tolueenisul-
fonihappoa lisätään liuokseen, jossa on 2,80 g esimer-
25 kin 23e) mukaista diolia 40 ml:ssa absoluuttista mety-
leenikloridia, ja liuosta sekoitetaan huoneen lämpöti-
lassa 45 minuuttia. Liuos laimennetaan metyleeniklo-
ridilla ja pestään puolikyllästetyllä natriumbikarbo-
naattiliuoksella. Orgaaniset faasit pestään sitten
30 neutraaliksi puolikyllästetyllä natriumkloridiliuok-
sella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään.
Raakatuote kromatografoidaan silikageelillä gradient-
ti-eluoimalla heksaani/40 % etyyliasetaatissa. Saa-
daan 4,42 g otsikoitua yhdistettä.

- 35 IR: 2950, 1770, 1410, 1030/cm.

23g) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-[(1E)-(3S)-3-(tetrahydro-
pyran-2-yylioksi)-1-okten-5-ynyyli]-2-hydroksi-
5-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-perhydro syklopen-
ta/b/furaani

5 17,9 ml di-isobutyylialuminiumhydridi-liuosta
(20 % tolueenissa) lisätään pisaroittain argonissa
liuokseen, jossa on 4,3 g esimerkin 23f) mukaista lakto-
nia 84 ml:ssa tolueenia jäädytettynä -70°C:seen. 0,5
tunnin kuluttua lisätään 1,0 ml isopropanolia ja 8,97 ml
10 vettä reaktioseokseen ja sekoitetaan huoneen lämpötilas-
sa 2,5 tuntia. Sakka suodatetaan pois ja pestään mety-
leenikloridilla ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuiva-
taan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään. Saadaan 4,15 g
otsikoitua yhdistettä öljynä.
15 IR: 3900, 2900, 1460, 1340, 1250, 1190, 1120, 1010,
970, 880/cm.

23h) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9-hydroksi-11,15-
bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-17,18-tetrade-
hydroprosta-5,13-dienonihappo ja metyyliesteri

20 115 ml butyyllitium-liuosta (1,3M heksaanissa)
lisätään argonissa liuokseen, jossa on 32,2 ml heksa-
metyylidisilatsaania 92 ml:ssa absoluuttista tetrahydro-
furaania jäädytettynä -12°C:seen ja saatu väritön
litium-heksametyyli-silatsidin liuos lisätään pisaroit-
25 tain 15 minuutissa argonissa suspensioon, jossa on 34,0 g
karboksibutyylitrifenyylifosfoniumbromidia 370 ml:ssa
absoluuttista tetrahydrofuraania. Suspensiota sekoite-
taan huoneen lämpötilassa siihen asti kunnes saadaan
kirkkaan punainen liuos (noin 45 minuutissa). Sen jälkeen
30 lisätään pisaroittain fosforaani-liuokseen 10 minuutis-
sa liuos, jossa on 4,0 g esimerkin 23g) mukaista lak-
tolia 270 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja
seosta kuumennetaan 42-45 C:ssa argonissa 3 tuntia.
Reaktion päätyttyä seos sekoitetaan 2 litraan 2,5 %
35 natriumkloridiliuosta ja tehdään happameksi pH-ar-

voon 4,5-4,0 10 % sitruunahappoliuoksella. Vesipitoinen suspensio uutetaan viidesti 250 ml:lla eetteriä joka kerta ja yhdistetyt eetterifaasit uutetaan neljästi 40 ml:lla 2 % natriumhydroksidiliuosta joka kerta.

5 Vesipitoiset natriumhydroksidiuutteet tehdään happameksi (pH 4,5) 10 % sitruunahappoliuoksella ja uutetaan neljästi 100 ml:lla eetteriä joka kerta. Nämä eetteriuutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään. Saadaan 5,9 g raakatuotetta, joka liuotetaan 100 ml:
10 aan metyleenikloridia ja muutetaan metyyliesteriksi käsittelemällä eetteri-diatsometaani-liuoksella. Reaktion päätyttyä liuos väkevöidään tyhjöissä ja raakatuote puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä gradientti-eluoimalla heksaani/20 % etyyliasetaatissa. Saadaan 4,15 g
15 otsikoitua yhdistettä.

IR: 3950, 2900, 1730, 1430, 1120, 1020, 960/cm.

23i) 5,6-dihydro-5-jodi-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-17,18-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteri

20 98 ml vettä ja 5,39 g natriumbikarbonaattia lisätään liuokseen, jossa on 4,1 g esimerkin 23h) mukaista metyyliesteriä 91 ml:ssa eetteriä. Seos jäädytetään 4°C:seen ja lisätään liuos, jossa on 4,11 g jodia 176 ml:ssa eetteriä, argonissa 20 minuutissa. 4
25 tunnin kuluttua reaktioseos pestään erotussuppilossa, vesipitoinen faasi erotetaan ja orgaaninen faasi pestään 5 % natriumtiosulfaattiliuoksella. Väritön eetterifaasi pestään puolikyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään
30 tyhjöissä. Saadaan 4,5 g raakatuotetta, joka kromatografoidaan silikageelillä gradientti-eluoimalla heksaani/20 % etyyliasetaatissa. Saadaan 4,28 g otsikoitua yhdistettä.

IR: 2920, 1720, 1430, 1350, 1230, 1190, 1120, 1070,

35 1010, 960, 895, 860, 810, 730/cm.

23j) 11,15-bis(tetrahydropyran-2-yylioksi)-17,18-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteri

4,1 ml diatsobisykloundekeenä lisätään liuokseen, jossa on 1,31 g esimerkin 23i) mukaista jodieetteriä 11,0 ml:ssa absoluuttista bentseeniä, ja liuosta sekoitetaan 50°C:ssa 2 tuntia. Liuos laimennetaan etyyliasetaatilla ja pestään neutraaliksi vedellä. Orgaaniset utteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä. Saadaan 1,05 g otsikoitua yhdistettä. IR: 2900, 1730, 1680, 1430, 1350, 1230, 1130, 1020, 970/cm.

Esimerkki 24

7-okso-17,18-tetradehydroprostasykliini-metyyliesteri

Liuosta, jossa on 130 mg esimerkin 23j) mukaista 7-okso-johdannaista 4,3 ml:ssa etikkahappo/vesi/tetrahydrofuraani-liuotinseosta 65:35:10, sekoitetaan huoneenlämpötilassa argonissa 17 tuntia. Reaktioliuos sekoitetaan huolellisesti natriumbikarbonaattiliuokseen ja vesipitoinen faasi uutetaan kolmasti 50 ml:lla metyleenikloridia joka kerta. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään neutraaliksi puolikyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä. Jäännös (92 mg) puhdistetaan preparatiivisella ohutkerros-kromatografiolla kloroformi/metanoli-järjestelmässä (95:5) eluanttina (eluoitu kahdesti). Saadaan 73 mg otsikoitua yhdistettä. IR: 3440, 2950, 1740, 1710, 1660, 1430, 1360/cm.

Esimerkki 25

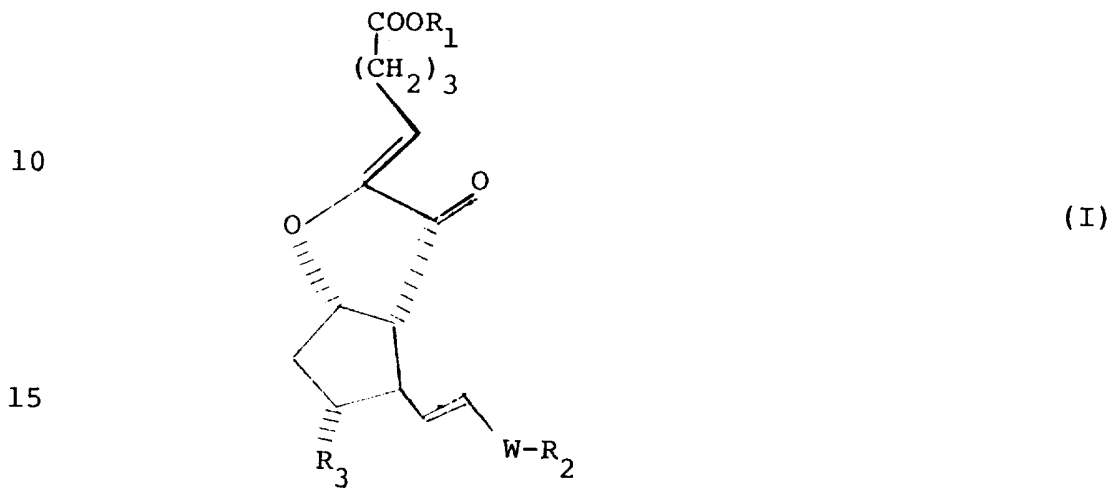
7-okso-17,18-tetradehydroprostasykliini

Liuosta, jossa on 60 mg esimerkin 24 mukaista metyyliesteriä 1,2 ml:ssa metanolipitoista kaliumhydroksidiliuosta (1,94 g kaliumhydroksidia 12,9 ml:ssa vettä ja 64,6 ml:ssa metanolia), sekoitetaan huoneen lämpötilassa argonissa 8 tuntia. Sitten reaktioliuos laimennetaan 8 ml:lla vettä ja uutetaan kahdesti eetterillä.

Vesipitoinen faasi tehdään happameksi (pH 4,5) 10 %
sitruunahappoliuoksella ja uutetaan kahdesti eetteril-
lä ja kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yh-
distetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöi-
dään tyhjöissä. Saadaan 52 mg otsikoitua yhdistettä.
5 IR: 3400 (leveä), 2950, 1740, 1710, 1660, 1440, 1370/cm.

Patenttivaatimus

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten
7-oksoprostasykliinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla
5 on yleinen kaava (I)



jossa

20 R_1 on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli- tai C_{1-4} -alkoksi-
 C_{1-4} -alkyyli-ryhmä

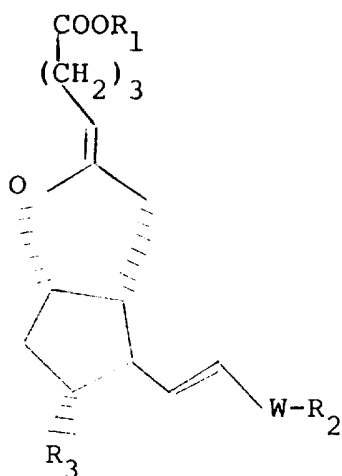
W on $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{OH} \end{matrix}$ -ryhmä, jossa hydroksiryhmä on mahdolli-
sesti substituoitu C_{1-4} -alkanoyyli- tai tetrahydropyranyy-
liryhmällä,

25 R_2 on suoraketjuinen tai haaraketjuinen halogeeni-
alkyyli-ryhmä, jossa on 3-7 hiiliatomia, tai suoraketjui-
nen tai haaraketjuinen alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä, jos-
sa on 3-7 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu
halogeeniatomilla tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä, ja

30 R_3 on hydroksiryhmä, joka on mahdollisesti substi-
tuoitu C_{1-4} -alkanoyyli- tai tetrahydropyranyyli-ryhmällä,
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmis-
tamiseksi, kun R_1 on vetyatomi, t u n n e t t u siitä, että
yhdisteen, jolla on yleinen kaava (II)

5

10



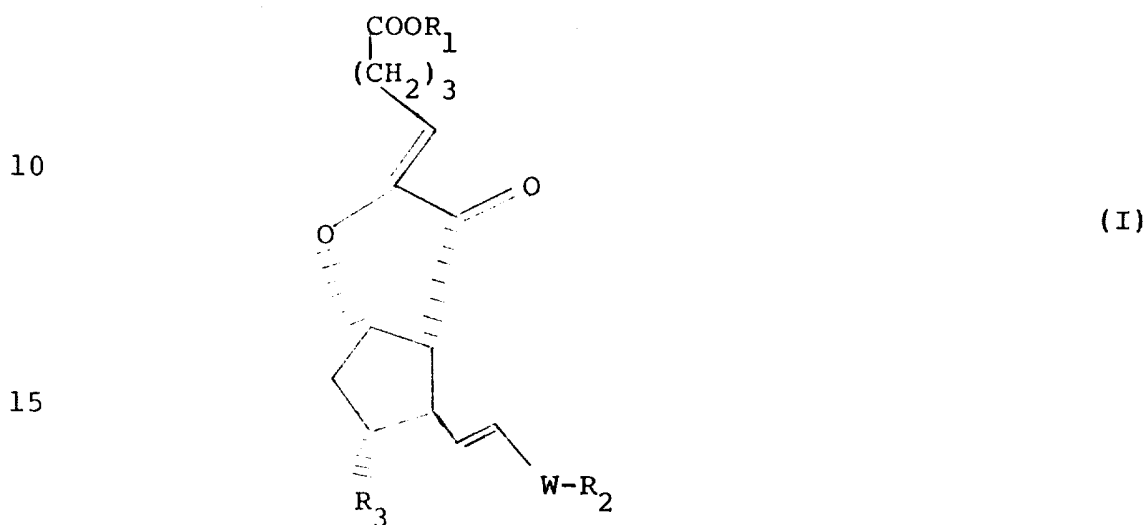
(II)

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja W merkitsevät samaa kuin kaavassa (I),
tai, jos mahdollista sen suolan annetaan reagoida seleeni-
15 dioksidin kanssa, ja haluttaessa saatu yleisen kaavan (I)
mukainen happo ($\text{R}_1=\text{H}$) muutetaan suolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 7-oxoprostacyklinderivat med den allmänna formeln

5 (I)



vari

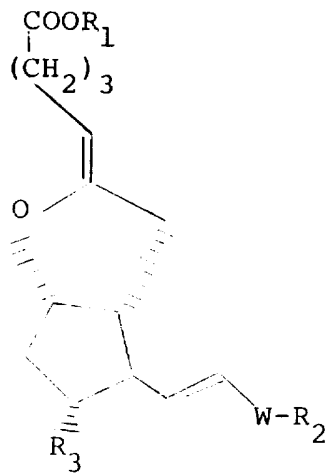
20 R_1 är en väteatom eller en C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoxi- C_{1-4} -alkylgrupp,

W är en $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$ -grupp, vari hydroxigruppen eventuellt är substituerad med en C_{1-4} -alkanoyl- eller tetrahydropyranylgrupp,

25 R_2 är en rakkedjad eller förgrenad halogenalkylgrupp med 3-7 kolatomer eller en rakkedjad eller förgrenad alkenyl- eller alkynylgrupp med 3-7 kolatomer och eventuellt substituerad med en halogenatom eller C_{1-4} -alkylgrupp, och

30 R_3 är en hydroxigrupp, vilken eventuellt är substituerad med en C_{1-4} -alkanoyl- eller tetrahydropyranylgrupp, och farmaceutiskt godtagbara salter därav, då R_1 är en väteatom, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med den allmänna formeln (II)

5



(II)

10

vari R₁, R₂, R₃ och W betecknar detsamma som i formeln (I),
 eller, då möjligt, ett salt därav, med selendioxid, och,
 15 ifall önskvärt, omvandlar den erhållna syran (R₁=H) med
 den allmänna formeln (I) till ett salt därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—