



**SUOMI—FINLAND**  
**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 70885  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT**

C (45) Patenti myönnetty  
Patent beviljat 27 10 1986

(51) Kv.Ik./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 C 177/00, 101/30

(21) Patentihakemus — Patentansökning 813938  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 08.12.81  
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 08.12.81  
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 10.06.82  
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 18.07.86  
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 09.12.80  
Unkari-Ungern(HU) 2941/80  
Toteennäytetty-Styrkt

(71) Gyógyszerkutató Intézet, Budapest, Unkari-Ungern(HU)

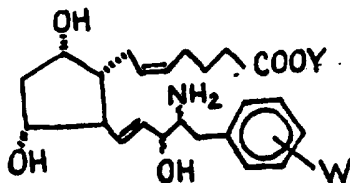
(72) Éva Tóth-Sarudy, Budapest, Gábor Ambrus, Budapest,  
György Cseh, Budapest, János Borvendég, Budapest,  
Imre Moravcsik, Budapest, Gabriella Mezei, Budapest,  
Unkari-Ungern(HU)

(74) Oy Kolster Ab

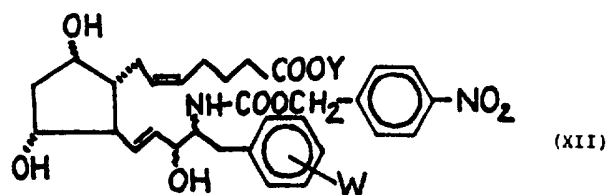
(54) Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 16-amino-18,19,20-  
-trinor-prostaglandiini johdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen  
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt  
användbara 16-amino-18,19,20-trinor-prostaglandinderivat och framställ-  
ning av deras syraadditionssalter

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusia terapeuttisesti käytettäviä  
yleiskaavan I mukaisia 16-amino-18,19,20-trinor-prosta-  
glandiini johdannaisia ja niiden happoadditiosuoloja.



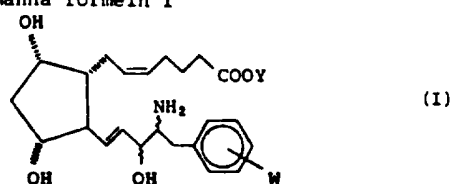
jossa kaavassa 17-aseman hiiliatomiin on liittynyt subs-  
tituoitu tai substituimaton fenyyli-ryhmä, ja jossa hii-  
liatomilla 15- ja 16-asemassa voi olla joko S- tai R-  
konfiguraatio, Y on vetyatomi tai pienimolekyylinen  
alkyyli-ryhmä ja W on vetyatomi, halogeeniatomi, hydrok-  
syyli-, pienimolekyylinen alkyyli- tai alkoksyyli-ryhmä.  
Nämä yhdisteet voidaan valmistaa poistamalla valinnai-  
sessa järjestyksessä esteriryhmä ja p-nitrobentsyylioksi-  
karbonyylisuojausryhmä yleiskaavan XII mukaisesta 9 $\alpha$ ,  
11 $\alpha$ , 15-trihydroksi-16-p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli-  
amido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prosta-  
dieeni happojohdannaisesta,



jossa hiiliatomilla 15- ja 16-asemassa voi olla joko S- tai R-konfiguraatio, W on edellä määritelty ja Y on pienimolekyylinen alkyyliiryhmä, sillä rajoituksella, että niiden yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden ollessa kyseessä, joissa W on edellä määritelty ja Y pienimolekyylinen alkyyliiryhmä, poistetaan vain p-nitrobentsyylioksikarbonylisuojausryhmä, ja saatu yleiskaavan I mukainen tuote mahdollisesti muutetaan suolaksi orgaanista tai epäorgaanista happoa käyttäen.

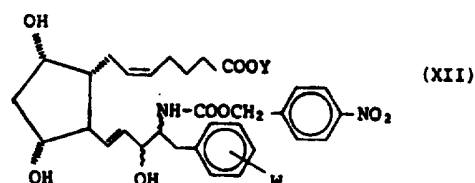
(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till nya terapeutiskt användbara 16-amino-18,19,20-trinor-prostaglandinderivat med den allmänna formeln I



som i 17-ställningen har en substituerad eller osubstituerad fenylgrupp, och vari kolatomen i 15- och 16-ställningen kan ha S- eller R-konfiguration, Y är en väteatom eller en lägre alkylgrupp och W är en väteatom, en halogenatom, en hydroxylgrupp, en lägre alkyl- eller alkoxygrupp, samt syraadditionssalter därav.

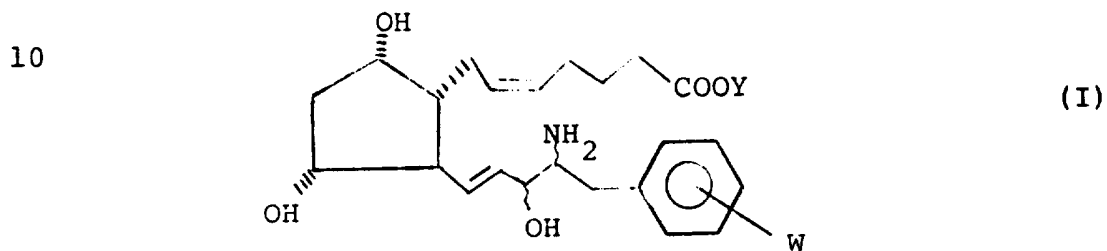
Dessa föreningar kan framställas genom att man avlägsnar estergruppen och p-nitrobensyloxikarbonylskyddsgruppen från ett 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihydroxi-16-p-nitrobensyloxikarbonylamido-17-fenyl-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadiensyraderivat med den allmänna formeln



där kolatomen i 15- och 16-ställningen kan ha S- eller R-konfiguration, W har ovan angiven betydelse och Y är en lägre alkylgrupp, förutsatt att när det är fråga om föreningar med den allmänna formeln (I), i vilka W har ovan angiven betydelse och Y är en lägre alkylgrupp, endast p-nitrobensyloxikarbonylskyddsgruppen avlägsnas, varpå den så erhållna produkten med den allmänna formeln (I) eventuellt omvandlas till ett salt med en organisk eller oorganisk syra.

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 16-amino-18,19,20-trinor-prostaglandiini johdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 16-amino-18,19,20-trinor-prostaglandiini johdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



15 jossa hiiliatomiin 17-asemassa liittyy substituoitu tai substituoinaton fenyylliryhmä, ja jossa hiiliatomilla 15- ja 16-asemassa voi olla joko S- tai R-konfiguraatio, Y on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä ja W on vetyatomi, halogeeni-  
 20 geeniatomi, hydroksyylliryhmä, alempi alkyyliryhmä tai alkoksyylliryhmä, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Lääketutkimus pyrkii käyttämään hyödyksi prostaglandiinien fysiologista vaikutusta monilla hoitoaloilla. Luonnon prostaglandiineilla on epäedullinen ominaisuus,  
 25 joka ilmenee monenlaisena, yhtäaikaisena vaikutuksena, lisäksi elimistö hajoittaa ne nopeasti. Nämä haitat voidaan poistaa valmistamalla prostaglandiinien analogeja, jotka metabolisoituvat hitaasti, ja joilla on selektiivisempi vaikutus [P. Ramwell ja I. Saw, Ann. N.Y. Acad. Sci. 180  
 30 (1971) 10].

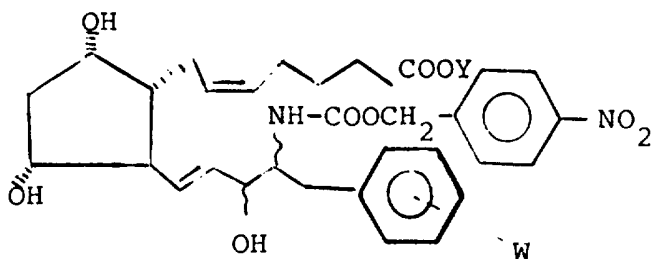
Terapeuttisesti käyttökelpoisen, selektiivisen biologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi, siis johdannaisten löytämiseksi, jotka metabolisoituvat hitaammin kuin luonnolliset prostaglandiinit, suoritettiin useita muutoksia  
 35 luonnollisten prostaglandiinien kumpaankin ketjuun. Prostaglandiinien alempaan sivuketjuun tehdyistä muutoksista mainittakoon ne, joilla alemman ketjun eri kohtiin liitet-

tiin luonnollisen ketjunosan tilalle aryyli- tai substi-  
 tuoitu aryyli-ryhmä. Esimerkiksi D. Binder et al. esittä-  
 vät [Prostaglandins 6 (1974) 87] uusia prostaglandiinijoh-  
 dannaista, joiden asemassa 16 olevaan hiiliatomiin on lii-  
 5 tetty erilaisia mahdollisesti substituoituja aryylioksi-  
 ryhmiä. G. L. Bundy et al. ovat valmistaneet erilaisia  
 17-aryyliprostaglandiineja [Prostaglandins 9 (1975) 1].  
 15-aryyliprostaglandiinien valmistus esitetään julkaisus-  
 sa Prostaglandins 15 (1978) 773.

10 Keksinnön mukaisesti valmistetaan uusia prostaglan-  
 diinijohdannaista, joissa on 1-amino-2-fenyylietyyliryhmä,  
 mahdollisesti halogeenilla, hydroksyyli-, alkyyli- tai  
 alkoksyyli-ryhmällä substituoituna, n-amyyliryhmän sijalla,  
 joka muodostaa luonnollisten prostaglandiinien C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub>-osan.

15 Elimistössä on useita fysiologisesti merkittäviä  
 fenyylietyylijohtannaista (esimerkiksi fenyylialaniini,  
 tyrosiini, L-dopa), lisäksi useat lääkkeet (esimerkiksi  
 erilaiset sympatomimeettiset aineet) kuuluvat tähän yh-  
 disteryhmään. Näin ollen oletettiin, että luonnon prostag-  
 20 landiinien fysiologisia ominaisuuksia voitaisiin muuttaa  
 liittämällä fenyylietyyliamiiniryhmä prostaglandiinien  
 sivuketjuun.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien yleisen  
 kaavan I mukaisten 16-amino-18,19,20-trinor-prostaglan-  
 25 diinijohdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen valmis-  
 tamiseksi on tunnusomaista, että se käsittää esteriryhmän  
 ja p-nitrobentsyylioksidikarbonyylisuojarahmän poistamisen  
 valinnaisessa järjestyksessä yleisen kaavan XII mukaises-  
 ta 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihydroksi-16-p-nitrobentsyylioksidikarbonyy-  
 30 liamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prosta-  
 dieenihappojohdannaista,



(XII)

jossa hiiliatomilla 15- ja 16-asemassa voi olla joko S- tai R-konfiguraatio, W on edellä määritelty ja Y on alempi alkyyliryhmä, sillä rajoituksella, että yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ollessa kyseessä, joissa W on edellä määritelty ja Y on alempi alkyyliryhmä, poistetaan vain p-nitrobentsyylioksidikarbonyylisuojarahmät, ja saatu yleisen kaavan I mukainen tuote mahdollisesti muutetaan orgaanista tai epäorgaanista happoa käyttäen suolaksi.

Keksinnön mukaisen edullisen menetelmän mukaan yleisen kaavan XII mukaisen 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihydroksi-16-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappojohdannaisen, jossa hiilellä 15- ja 16-asemassa voi olla joko S- tai R-konfiguraatio ja Y:llä ja W:llä on sama merkitys kuin edellä, p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliryhmä poistetaan Zn-jauhetta käyttäen etikkahapossa, ja saadun 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihydroksi-16-amino-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappoesterin esteriryhmä hydrolysoidaan mahdollisesti veden ja alemman alkanolin, edullisesti metanolin, seoksessa alkalimetallihydroksidia, edullisesti litiumhydroksidia käyttäen, ja käsitellään hapolla, kunnes saavutetaan tuotteen isoelektrinen piste. Eristetty tuote voidaan muuttaa happoadditiosuolaksi sinänsä tunnetuin menetelmin. Zn-jauhepelkistys suoritetaan lämpötila-alueella -5°C-+10°C, edullisesti 0°C:ssa, esterihydrolyysi 0°C:n ja +10°C:n välillä, edullisesti +5°C:ssa.

Toisen keksinnön mukaisen edullisen menetelmän mukaan yleisen kaavan XII mukaisesta yhdisteestä voidaan poistaa p-nitrobentsyylioksidisuojarahmät katalyyttisellä siirtohydrauksella Pd/C-katalysaattorin ja sykloheksadienin ollessa läsnä.

Esterin hydrolyysi voidaan edullisesti suorittaa esteraasientsyymien, kuten *Rhizopus orizae*-lipaasin (HUPatenttijulkaisu 160109) avulla. Keksinnön mukaista menetelmää käytettäessä p-nitrobentsyylioksidikarbonyylisuojarahmän ja esteriryhmän poistamisen järjestystä voidaan vaihdella.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditio-  
suolojen valmistamiseksi yleisen kaavan I mukaisen yhdis-  
teen, jossa on vapaa aminoryhmä, ja joka on saatu p-nitro-  
bentsyylioksidikarbonyylisuojarahmää poistamalla ja mahdol-  
5 lisesti esteriryhmä lohkaisemalla, edullisesti annetaan  
reagoida liuoksessa epäorgaanisen tai orgaanisen hapon  
kanssa tai mahdollisesti hapon liuoksen kanssa sopivassa  
liuotuksessa, ja muodostunut happoadditiosuola erotetaan  
sinänsä tunnetuin menetelmin.

10 Keksinnön mukaisen menetelmän lähtöaineina olevat  
yleisen kaavan XII mukaiset yhdisteet ovat myös uusia.  
Ne voidaan valmistaa kuvissa 1 ja 2 esitetyn reaktiokaavion  
mukaisesti seuraavalla edullisella tavalla:

Yleisen kaavan II mukaisen 1-karboksi-1-p-nitro-  
15 bentsyylioksidikarbonyyliamido-2-fenyylitaani johdannaisen,  
jossa W on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyli-, alkyyli-  
tai alkoksyyli-ryhmä, annetaan reagoida kloorimuurahaishapon  
alkyyliesterin kanssa, saatu kaavan III mukainen seos-  
anhydridijohdannainen muutetaan diatsometaanina käyttäen  
20 kaavan IV mukaiseksi 1-diatso-2-okso-3-p-nitrobentsyyli-  
oksidikarbonyyliamido-4-fenyylibutaanijohdannaiseksi, jossa  
W:llä on sama merkitys kuin edellä. Tätä käsitellään suo-  
lahapolla, saadun kaavan V mukaisen 1-kloori-2-okso-3-p-  
nitrobentsyylioksidikarbonyyliamido-4-fenyylibutaanijoh-  
25 dannaisen, jossa W:llä on sama merkitys kuin edellä, an-  
netaan reagoida kaavan VI mukaisen trisubstituoidun fosfii-  
nin, jossa Z on alkyyli- tai aryyli-ryhmä, kanssa, ja saa-  
tua kaavan VII mukaista fosfoniumkloridijohdannaisista, jossa  
W:llä ja Z:lla on sama merkitys kuin edellä, käsitellään  
30 alkalimetallihydroksidilla. Saadun kaavan VIII mukaisen fos-  
foraanijohdannaisen, jossa W:llä ja Z:lla on sama merki-  
tys kuin edellä, annetaan reagoida kaavan IX mukaisen 1 $\alpha$ -  
(6-karbalkoksi-2-heksenyyli)-2 $\beta$ -formyyliisyklopentaani-  
3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diolidiasylaatin, jossa X on alempi alkyyli- tai  
35 aryyli-ryhmä ja Y alempi alkyyli-ryhmä, kanssa. Saatu  
kaavan X mukainen 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diasyylioksi-15-okso-16-p-nitro-  
bentsyylioksidikarbonyyliamido-17-fenyyl-5-cis,13-trans-  
18,19,20-trinor-prostadieeni-hapon alkyliesterijohdannainen,  
jossa hiilellä 16-asemassa voi olla joko S- tai R-konfigu-

raatio, ja jossa lisäksi W:llä, X:llä ja Y:llä on sama merkitys kuin edellä, pelkistetään alkalimetalliboorihydridillä. Saadut yleisen kaavan XI mukaiset pelkistystuotteet, nimittäin  $9\alpha, 11\alpha$ -diasyylioksi-15(S)-hydroksi-16-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenylyli-5-cis,13-trans-18, 19,20-trinor-prostadieenihapon ja  $9\alpha, 11\alpha$ -diasyylioksi-15(R)-hydroksi-16-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenylyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon alkyyliesterijohdannaiset, joissa W:llä, X:llä ja Y:llä on sama merkitys kuin edellä, erotetaan ja sen jälkeen hydrolysoidaan metanoliliuoksessa p-tolueenisulfonihappoa käyttäen.

Keksinnön mukaisen menetelmän lähtöaineina käytettävien, yleisen kaavan XII mukaisten yhdisteiden valmistuksessa on edullista käyttää avainyhdisteinä optisesti aktiivisia  $1\alpha$ -(6-karbalkoksi-2-heksenylyli)- $2\beta$ -formylisyklopentaani- $3\alpha, 5\alpha$ -diolidiasylaattijohdannaisia.

Tunnetusta (-) $3\alpha, 5\alpha$ -dihydroksi- $2\beta$ -(trityylioksimetyyli)syklopentaani- $1\alpha$ -etikkahapon  $\gamma$ -laktonista [Tetrahedron Letters (1976) 4639] lähtien nämä yhdisteet voidaan edullisesti valmistaa seuraavalla tavalla:

$3\alpha, 5\alpha$ -dihydroksi- $2\beta$ -(trityylioksimetyyli)syklopentaani- $1\alpha$ -etikkahapon  $\gamma$ -laktoni pelkistetään di-isobutyylialumiinihydridillä, saadun  $3\alpha, 5\alpha$ -dihydroksi- $2\beta$ -(trityylioksimetyyli)syklopentaani- $1\alpha$ -asetaldehydin  $\gamma$ -laktolin annetaan reagoida 4-karboksibutylideenitriphenylylfosforaanin kanssa, saatu  $1\alpha$ -(6-karboksi-2-heksenylyli)- $2\beta$ -(trityylioksimetyyli)syklopentaani- $3\alpha, 5\alpha$ -dioli esteröidään, saatu  $1\alpha$ -(6-karbalkoksi-2-heksenylyli)- $2\beta$ -(trityylioksimetyyli)syklopentaani- $3\alpha, 5\alpha$ -dioli asyloidaan happokloridilla tai -anhydridillä, joka on valmistettu alifaattisesta tai aromaattisesta karboksyylihaposta, jolloin saadaan  $1\alpha$ -(6-karbalkoksi-2-heksenylyli)- $2\beta$ -(trityylioksimetyyli)syklopentaani- $3\alpha, 5\alpha$ -diolidiasylaatti. Tätä käsitellään orgaanisella tai epäorgaanisella hapolla, ja lopuksi saatu  $1\alpha$ -(6-karbalkoksi-2-heksenylyli)- $2\beta$ -(hydroksi-

metyyli)syklopentaani-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diolidiasylaatti hape-  
tetaan (HU-patenttijulkaisu 177834).

1 $\alpha$ -(6-karbalkoksi-2-heksenyyli)-2 $\beta$ -formyyli-  
pentaani-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diolidiasylaattit ovat edullisia lähtö-  
5 aineita sellaisten prostaglandiinijohdannaisten valmista-  
miseksi, joiden 3-hydroksi-1-trans-oktenyyli-  
sivuketjua on muutettu, koska nämä välituotteina esiintyvät aineet voi-  
daan prostaglandiinisynteesin viimeisessä vaiheessa esiin-  
tyessään helposti muuttaa erilaisiksi prostaglandiinien ana-  
10 logeiksi vaihtelemalla soveltuvalla tavalla sivuketjun muo-  
dostuksessa hyväksi käytettyä Wittig-reagenssia.

Kaavan I mukaisten prostaglandiinijohdannais-  
ten valmistamisessa tarvittut Wittig-reagenssit voidaan val-  
mistaa joko S- tai R-fenyylialaniinista tai fenyylialaniini-  
15 johdannaisista, joiden bentseenirungossa on substituenttina  
halogeeniatomi, hydroksyyli-, alkyyli- tai alkoksyyli-ryhmä,  
seuraavan reaktiosarjan mukaisesti:

9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyyli-  
5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadienihappoja (I, Y =  
20 W = H) valmistettaessa S-fenyylialaniini muutetaan ensin  
tunnetulla menetelmällä p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-  
johdannaisekseen [D.T. Gish ja F.H. Carpenter, J.Am.Chem.Soc.  
75 (1953) 950]. p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-ryhmä on ami-  
noryhmän edullinen suojaryhmä, koska se voidaan poistaa  
25 helposti pelkistämällä sinkillä etikkahapossa 0 $^{\circ}$ C:ssa.  
Näissä olosuhteissa PGF-tyyppiset 16-amino-17-fenyyli-  
18,19,20-trinor-prostaglandiinijohdannaiset ovat jokseen-  
kin pysyviä, eivätkä hajoa.

p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-S-fenyylialaniini  
30 muutetaan tetrahydrofuraanissa, N-metyylimorfoliinin olles-  
sa läsnä seosanhidridijohdannaiseksi lisäämällä ekvimolaa-  
rinen määrä isobutyliklooriformaattia. Reaktion aikana  
saostuu N-metyylimorfoliinihydrokloridia. Tähän saostuneeseen  
seokseen lisätään pisaroittain ylimäärin diatsometaa-  
35 nin eetteriliuosta ja sekoitetaan 3 tuntia -15 $^{\circ}$ C:ssa. Seok-  
seen, joka sisältää reaktiossa diatsometaanin kanssa muo-



dostuneen diatsoketonijohdannaisen, johdetaan sitten  $-15^{\circ}\text{C}$ :ssa vedetöntä kloorivetyä, jolloin saadaan 1-kloori-2-okso-3(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-4-fenyylibutaania.

5           1-kloori-2-okso-3(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-4-fenyylibutaanin annetaan reagoida eetterissä, sen kiehumispisteessä, tri-n-butyylifosfiinin tai trifenyyli-  
fosfiinin kanssa. Wittig-reagensseina käytetyt fosforaani-  
johdannaiset vapautetaan saaduista fosfoniumsuoloista lisää-  
10 mällä alkalimetallihydroksidiliuosta.

$1\alpha$ -(6-karbalkoksi-2-heksenyyli)- $2\beta$ -formyylisyklopentaani- $3\alpha,5\alpha$ -diolidiasylaattien annetaan reagoida eetterissä 8-10 tuntia 2 moolin kanssa tri-n-butyyli-2-okso-  
3(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-4-fenyylibutyli-  
15 deenifosforaania. Reaktion aikana muodostunut  $9\alpha,11\alpha$ -diasyylioksi-15-okso-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadi-  
eenihapon alkyyliesterijohdannainen erotetaan tri-n-butyylifosfiinioksidista, jota myös muodostuu reaktiossa, ja reagoimatta jääneestä tri-n-butyyli-2-okso-3(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-4-fenyylibutylideenifosforaaniylimäärästä edullisesti kromatografisesti silikageelipylväässä.

          Pelkistettäessä  $9\alpha,11\alpha$ -diasyylioksi-15-okso-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-  
25 trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon alkyyliesterijohdannaisista alkalimetalliboorihydridillä, so. natriumboorihydridillä muodostuu  $9\alpha,11\alpha$ -diasyylioksi-15(S)-hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-  
trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon alkyyliesterijohdanna-  
30 dannaisten ja  $9\alpha,11\alpha$ -diasyylioksi-15(R)-hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon alkyyliesterijohdannaisen seos. Ne eroavat toisistaan 15-asemassa olevan hiiliatomin konfiguraation suhteen. Mainitut kaksi diastereomeeria voidaan edullisesti erottaa preparatiivisella ohutkerroskromatografi-  
35 tografialla tai pylväskromatografialla.

Erotettaessa silikageeliohutlevyillä käyttäen elu-  
 enttina n-heptaanin ja etyyliasetaatin seosta (1:1) nimi-  
 tetään polaarista tuotetta A-isomeeriksi ja ei polaarista  
 B-isomeeriksi, koska 15-asemassa olevan hiilen konfiguraa-  
 5 tio mainituissa kahdessa diastereomeerissa ei ole vielä sel-  
 vitetty.

Hydrolysoitaessa  $9\alpha$ ,  $11\alpha$ -diasyylioksi-15( $\xi$ )-hydr-  
 oksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenyyli-  
 5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon alkyyli-  
 10 esterijohdannaista (A-isomeeri) ja  $9\alpha$ ,  $11\alpha$ -diasyylioksi-  
 15( $\xi$ )-hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-  
 17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon  
 alkyyliesterijohdannaista (B-isomeeri) metanoliliuoksessa,  
 huoneen lämpötilassa p-tolueenisulfonihapolla saadaan  $9\alpha$ ,  
 15  $11\alpha$ ,  $15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyy-  
 liamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prosta-  
 dieenihapon alkyyliesterijohdannainen (A-isomeeri) ja  $9\alpha$ ,  
 $11\alpha$ ,  $15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-  
 amido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinorprostadieeni-  
 20 hapon alkyyliesterijohdannainen (B-isomeeri).

Edellä esitettyä reaktiosarjaa seuraten ja sen jälkeen  
 keksinnön mukaista menetelmää soveltaen valmistettiin  $9\alpha$ ,  
 $11\alpha$ ,  $15(\xi)$ -trihydroksi-16(R)-amino-17-fenyyli-5-cis,13-  
 trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappo (A-isomeeri) lähtien  
 25 R-fenyylialaniinista,  $9\alpha$ ,  $11\alpha$ ,  $15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-  
 amino-17-p-kloorifenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-  
 prostadieenihappo (A-isomeeri) lähtien (S)-p-kloorifenyy-  
 lialaniinista,  $9\alpha$ ,  $11\alpha$ ,  $15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-amino-17-p-  
 hydroksifenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadiee-  
 30 nihappo (A-isomeeri) lähtien (S)-tyrosiinista,  $9\alpha$ ,  $11\alpha$ ,  $15(\xi)$ -  
 trihydroksi-16(S)-amino-17-p-metyylifenyyli-5-cis,13-trans-  
 18,19,20-trinor-prostadieenihappo (A-isomeeri) lähtien (S)-p-  
 metyyllifenyylialaniinista,  $9\alpha$ ,  $11\alpha$ ,  $15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-  
 amino-17-p-metoksifenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-  
 35 prostadieenihappo (A-isomeeri) lähtien (S)-p-metoksifenyyli-  
 alaniinista, samoin kuin edellä esitettyjen yhdisteiden vas-  
 taavat alempi alkyyli-esterit.

Suoritettaessa  $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -trihydroksi-16-amino-17-fenyyl-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadienihap-  
 pojohdannaisilla kokeita, jotka on kehitetty  $\text{PGF}_{2\alpha}$ :n bio-  
 logisten vaikutusten kuvaamiseksi, osoittautui, että niiden  
 5 terapeuttinen vaikutus on parempi kuin  $\text{PGF}_{2\alpha}$ :n.  $\text{PGF}_{2\alpha}$ :a ja  
 useita sen johdannaisia alettiin käyttää hoitoalalla ja  
 synnytyksissä noin 10 vuotta sitten. Viime aikoina niitä  
 on käytetty eläinlääketieteessä munasolun irtoamisen sää-  
 telyyn. Näiden yhdisteiden raskauden keskeytymisen aiheut-  
 10 tavaa vaikutusta tutkittiin erilaisissa koelosuhteissa usei-  
 ta eläinlajeja käyttäen.

Erään tutkimusmenetelmän mukaan [M.K.J. Harper ja  
 R.C. Skarnes, *Advances in Biosciences* 9 (1973) 789] tutkit-  
 tava aine annettiin ihonalaisesti hiirille, jotka olivat  
 15 16-17 päivää raskaana (3. neljännes), sitten rekisteröitiin  
 48 tunnin kuluessa seuranneiden raskauden keskeytymisten,  
 samoin kuin elävien ja kuolleiden sikiöiden määrä, jota  
 seurasi kohdun poistaminen, ja istukan arpien määrän rekis-  
 teröinti.

Toinen tutkimus osoittaa vaikutuksen varhaisella  
 asteella olevaan raskauteen. Siinä 4, 5 ja 6 päivää raska-  
 ana olevia hamstereita käsiteltiin ihonalaisesti, sitten teh-  
 tiin ruumiinavaus 8. päivänä, ja selvitettiin kohdun sisä-  
 seinään kiinnittyneiden sikiöiden määrä, samoin kuin muna-  
 25 sarjojen tila [N.S. Crossley, *Prostaglandins* 10 (1975) 5].  
 Samalla tavalla käsiteltiin rottia 4, 5, 6 ja 7 raskaus-  
 päivänä, ja tapettiin 9 päivänä, ja raskauden keskeytymi-  
 nen rekisteröitiin ruumiinavauksessa [W. Skuballa et al.,  
*J. Med. Chem.* 21 (1978) 443].

Edellä esitettyjä menetelmiä käytyäen määritettiin  
 annoksen ja vaikutuksen välinen suhde  $\text{PGF}_{2\alpha}$ :a, sen metyyli-  
 esteriä, samoin kuin keksinnön mukaisesti valmistettujen  
 yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä käyttäen. Eläinten  
 lukumäärä oli 5 annosta kohden.

35 Ottaen esimerkiksi  $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-  
 amino-17-fenyyl-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieni-

hapon metyyliesteri (A-isomeeri), raskaana olevia hiiriä käyttäen saadut tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Yhdiste	Arvioitu ED <sub>50</sub> mg/kg ruumiin painoa
5	
PGF <sub>2α</sub>	16
PGF <sub>2α</sub> -metyyliesteri	10
10	
9α,11α,15(ξ) trihydroksi-16(S)- amino-17-fenylyli-5-cis,13-trans- 18,19,20-trinor-prostadieeni- hapon metyyliesteri (A-isomeeri)	1,2

15 Interpoloimalla saatujen ED<sub>50</sub>-arvojen (annos, joka aiheuttaa raskauden keskeytymisen 50 %:lla eläimistä) perusteella on ilmeistä, että uudella yhdisteellä on 13-kertainen vaikutus PGF<sub>2α</sub>:an ja 8-kertainen vaikutus PGF<sub>2α</sub>:n metyyliesteriin verrattuna.

20 Samanlainen vaikutuksen kasvu oli havaittavissa käsiteltäessä eläimiä, jotka olivat raskautensa 1. neljänneksellä.

Yhdiste	Arvioitu ED <sub>50</sub> µg/kg ruumiin- painoa	
	Hamsteri	Rotta
25		
PGF <sub>2α</sub>	25	1000
9α,11α,15(ξ) trihydroksi- 16(S)-amino-17-fenylyli-5- cis,13-trans-18,19,20-trinor- 30 prostadieenihapon metyyli- esteri (A-isomeeri)	0,5	100

35 50-kertainen vaikutuksen kasvu PGF<sub>2α</sub>:an verrattuna hamstereiden tapauksessa on erityisesti maininnan arvoista, koska tämä koe soveltuu luteolyyttistä vaikutusta omaavan yhdisteen raskauden keskeyttämisvaikutuksen herkkään havainnointiin.

Tutkimusten mukaan 9α,11α,15(ξ)-trihydroksi-16-amino-17-fenylyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappo-

johdannaisilla ei ole haitallista vaikutusta koe-eläinten suoliston toimintaan, toisin kuin luonnon prostaglandiineilla. Annoksen ollessa 10 mg  $\text{PGF}_{2\alpha}$ /kg ja 3 mg  $\text{PGF}_{2\alpha}$ :n metyyliesteriä/kg ripulia esiintyi yli 50 %:lla raskaana olevista hiiristä, kun taas  $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteri (A-isomeeri) ei aiheuttanut ripulia annoksen ollessa 3 mg/kg. Tämä annos on 2,5-kertainen siihen verrattuna, joka aiheuttaa raskauden keskeytyksen 50 %:lla raskaana olevista eläimistä.

Eristettyjä elimiä käyttäen suoritettut tutkimukset osoittivat samanlaisia vaikutuksia kuin tutkimukset in vivo. Tutkittaessa yhdisteen tehokkaita väkevyyksiä sileässä lihaksessa elimet suspendoitiin isotoniseen suolaliuokseen, jonka läpi kulki tasainen happivirta. Havaittiin, että hiiren, rotan ja marsun sykkyräsuolen sekä marsun keuhkoputken ja kohdun lihakset ovat suhteellisen epäherkkiä uusille johdannaisille. Tämän mukaisesti minimiannos, joka aiheuttaa kohdun supistumisen hiirellä, hamsterilla ja rotalla, on 1-2 suuruusluokkaa suurempi kuin  $\text{PGF}_{2\alpha}$ :n tapauksessa.

Näin ollen uusien johdannaisten raskauden keskeytysvaikutus ei riipu, päinvastoin kuin  $\text{PGF}_{2\alpha}$ :n vaikutus, niiden vaikutuksesta suoraan sileään lihakseen.

Uusien johdannaisten metabolinen stabiilisuus on myös tärkeä tekijä yhdisteiden erinomaisen biologisen vaikutuksen kannalta. Keuhkosta eristetty tehokkain luonnon prostaglandiineja inaktivoiva entsyymi, prostaglandiini-15-hydroksidehydrogenaasi, ei pysty hapettamaan 16-amino-17-fenyyli-18,19,20-trinor-prostaglandiinijohdannaisia. Sitä paitsi uudet johdannaiset eivät estä  $\text{PGF}_{2\alpha}$ :nkaan entsyymaattista hapetusta [koejärjestely: P. Tolnay et al., Acta Biochem. Acad. Sci. Hung. 14 (1979) 67].

Kaavan I mukaiset  $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -trihydroksi-16-amino-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappojohdannaiset voidaan muuttaa farmaseuttisiksi valmis-

teiksi tavallisissa lääketieteellisyydessä käytetyin menetel-  
min (erityisen edullista on valmistaa ruiskeita). Nämä  
valmisteet voivat olla käyttökelpoisia ennen kaikkea  
karjan kasvatuksessa munasolun irtoamisen ja synnytyksen  
5 ajankohdan säätelämiseksi, lisäksi eläinlääketieteessä  
steriliteetin, kroonisen endometriosisin tai märkäisen koh-  
duntulehduksen hoitamiseksi.

Eri eläinlajeille laskettu kaavan I mukaisen yh-  
disteen kerta-annos on lihakseen annettuna  
10 2,0 mg/eläin lehmien ollessa kyseessä,  
1,0 mg/eläin hevosten ollessa kyseessä, ja  
2,0 mg/eläin sikojen ollessa kyseessä.

Keksintöä valaistetaan edelleen seuraavin esi-  
merkein.

15 Esimerkki 1

9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyyli-  
5-cis, 13-trans-18, 19, 20-trinor-prostadieeni-  
metyyliesteri (I, Y = CH<sub>3</sub>, W = H, A-isomeeri)

20 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsyyli-  
oksikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis, 13-trans-18, 19, 20-  
trinor-prostadieeni-  
metyyliesteri (A-isomeeri) (1,2 g,  
0,002 mol) liuotetaan etikkahappoon (18 ml), sitten lisä-  
tään 0°C:ksi jäädytettyyn liuokseen, samalla tasaisesti  
sekoittaen, vettä (6 ml) ja Zn-jauhetta (650 mg). Reaktio-  
25 seosta sekoitetaan typen alla 0°C:ssa tunnin ajan, sen  
jälkeen sen pH säädetään 6:ksi 2N NaOH-liuoksella, ja seos  
pakastekuivataan. Kiinteä jäännös puhdistetaan silikagee-  
lillä (30 g, Kieselgel 40, Reanal, Budapest) täytetyssä  
kromatografiapylväässä käyttäen sitä valmistettaessa kloro-  
30 formi-metanoli-seoksia, joissa metanolin määrää asteittain  
lisätään. Itse tuote eluoidaan pylväästä seoksella, joka  
sisältää 14 % metanolia. Saanto 650 mg (77 %) kromatogra-  
fisesti puhdasta (ohutkerroskromatografia, eluenttina me-  
tanoli-kloroformi-seos, 30:70, R<sub>f</sub> = 0,6) 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-  
35 trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyyli-5-cis, 13-trans-18, 19, 20-

trinor-prostadieenihapon metyyliesteriä (A-isomeeri).

IR-spektri (kalvo):  $\nu$  OH 3700-3200,  $\nu$  C=O 1720,  $\nu$  CH=CH

(trans) 970  $\text{cm}^{-1}$ . NMR-spektri (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,8 (H-16, m,

1H), 3,6 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3,8-4,3 (H-9, 11, 15, m, 3H), 5,4

5 (H-5,6, m, 2H), 5,6-5,8 (H-13, 14, m, 2H), 7,35 (H-Ar, s.

5H) ppm. Massaspektri: M (m/e) 417. Karakterististen ionien

massaluvut (m/e): 417, 386, 326, 120, 91. Halutun tuotteen

hydrokloridi: öljy, Cl-pitoisuus 7,69 % (mitattu).

Esimerkki 2

10 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyyli-  
5-cis, 13-trans-18, 19, 20-trinor-prostadieenihapon  
metyyliesteri (I, Y = CH<sub>3</sub>, W = H, B-isomeeri)

9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsyyli-  
 oksikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis, 13-trans-18, 19, 20-tri-  
 15 nor-prostadieenihapon metyyliesteri (B-isomeeri) 8750 mg,  
 0,0013 mol) liuotetaan etikkahappoon (12 ml), sitten lisä-  
 tään 0°C:ksi jäädytettyyn liuokseen, samalla tasaisesti  
 sekoittaen, vettä (4 ml) ja Zn-jauhetta (410 mg). Reaktio-  
 seosta sekoitetaan typen alla 0°C:ssa tunnin ajan, sit-  
 20 ten tuote eristetään esimerkissä 1 kuvatun menetelmän mu-  
 kaisesti. Saanto: 380 mg (72 %) 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-  
 16(S)-amino-17-fenyyli-5-cis, 13-trans-18, 19, 20-trinor-pros-  
 tadieenihapon metyyliesteriä (B-isomeeria). IR-spektri (kal-  
 vo):  $\nu$  OH 3700-3200,  $\nu$  C=O 1720,  $\nu$  CH=CH(trans) 970  $\text{cm}^{-1}$ .

25 NMR-spektri (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,0, (H-16, m, 1H), 3,6 (OCH<sub>3</sub>, s,  
 3H), 3,7-4,3 (H-9, 11, 15, m, 3H), 5,4 (H-5,6, m, 2H), 5,6-  
 5,8 (H-13, 14, m, 2H), 7,3 (H-Ar, s, 5H) ppm. Massaspektri:  
 M (m/e) 417. Karakterististen ionien massaluvut (m/e): 417,  
 386, 326, 120, 91.

30 Esimerkkien 1 ja 2 lähtöaineet voidaan valmistaa seu-  
 raavan menetelmän mukaisesti:

a) 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$  -diasetoksi-15-okso-16(S)-p-nitrobents-  
yylioksikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis, 13-trans-  
18, 19, 20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteri

35 (X, X = Y = CH<sub>3</sub>, W = H)

p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-S-fenyylialaniini

(8,6 g, 0,025 mol) liuotetaan tetrahydrofuraaniin (130 ml), ja liuokseen lisätään  $-15^{\circ}\text{C}$ :ssa N-metyylimorfoliinia (2,7 ml, 0,025 mol) ja isobutyryliklooriformaattia (3,2 ml, 0,025 mol). Seosta sekoitetaan  $-15^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia, sitten lisätään  
5 saatuun seosanhidriidiin pisaroittain 2-%:sta diatsometaanin eetteriliuosta (130 ml, 0,062 mol). Reaktioseosta sekoitetaan vielä 2 tuntia  $-15^{\circ}\text{C}$ :ssa, sen jälkeen johdetaan muodostuneen diatsoketonijohdannaisen liuokseen 20 minuutin ajan kuivaa kloorivetyä. Seuraavaksi seos kaadetaan jääveten  
10 (150 ml), orgaaninen kerros pestään kolme kertaa vedellä (50 ml), kunnes siinä ei enää ole HCl:a, sitten se kuivataan vedetöntä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :a käyttäen ja haihdutetaan alipaineessa. Öljymäiseen jäännökseen kaadetaan n-pentaania (30 ml), ja muodostuneet kiteet suodatetaan eroon ja kuivataan alipai-  
15 neessa. Saatu tuote käyttäytyy homogeenisesti ohutkerroskromatografiassa (eluenttina etyyliasetaatin ja n-heptaanin seos, 1:1,  $R_f = 0,71$ ). Saanto: 8,4 g (90 %) 1-kloori-2-okso-3(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-4-fenyylibutaania, sp.  $106-110^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +35,0$  ( $c=1$ , kloroformi). IR-spektri (KBr):  
20  $\nu$  NH 3300,  $\nu$  C=O (ketoni) 1745,  $\nu$  C=O (amidi)  $1700\text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-spektri ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,1 ( $\text{CH}_2\text{-Ar}$ , m, 2H), 4,08 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ , q, 2H), 4,7 (CH-NH, m, 1H), 5,15 ( $\text{CH}_2\text{-Ar-NO}_2$ , s, 2H), 5,4 (NH, m, 1H), 7,3 (H-Ar, m, 5H), 7,4, 8,3 (H-Ar- $\text{NO}_2$ , 2xd, 4H) ppm. Tri-n-butyrylifosfiini (5,4 ml, 0,022 ml) lisätään  
25 samalla sekoittaen liuokseen, jossa on 1-kloori-2-okso-3(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-4-fenyylibutaania (7,5 g, 0,02 mol) dikloorimetaanissa (100 ml). Reaktioseosta kuumennetaan  $60^{\circ}\text{C}$ :ssa 2 tuntia sitten se haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännökseen kaadetaan vettä (50 ml), ja  
30 reagoimatonta tri-n-butyrylifosfiinia uutetaan kolme kertaa n-heptaanilla (20 ml). Vesikerrokseen, joka sisältää tri-n-butyryli-2-okso-3(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-4-fenyylibutyrylifosfoniumkloridin, lisätään dietyylieetteriä (20 ml) ja pisaroittain, samalla jäähdyttäen ( $5^{\circ}\text{C}$ ), 2N NaOH:a  
35 (10 ml), sen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 6 minuuttia. Sitten vesikerros erotetaan ja uutetaan eetterillä (20 ml).



Eetteriuutteet yhdistetään ja kuivataan käyttäen Klinosorb-4 (Reanal, Budapest). Tämä tri-n-butyyl-2-okso-3(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-4-fenyylibutylideenifosforaamin eetteriliuos lisätään typen alla, samalla sekoittaen, 5 °C:ssa liuokseen, jossa on 1 $\alpha$ -(6-karbometoksi-2-hekse-  
 5 nnyyli)-2 $\beta$ -formyyliisyklopentaani-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diolidiasetaattia (3,5 g, 0,01 mol) eetterissä (5 ml). Reaktioseosta sekoitetaan 7 tuntia 5 °C:ssa, sen jälkeen liuotin haihdutetaan alipaineessa. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti piihappo-  
 10 pylväässä (150 g) käyttäen liuotinyhdistelmänä n-heksaanietyyliasetaatia, jossa etyyliasetatin määrää asteittain lisätään. Tuote eluoidaan pylvästä seoksella, joka sisältää 14 % etyyliasetaatia. Saanto: 5 g (75 %) 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -di-  
 15 asetoksi-15-okso-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenyyl-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteriä (öljy). IR-spektri (kalvo):  $\nu$  NH 3300,  $\nu$  C=O 1730 cm<sup>-1</sup>. NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,0 (CH<sub>3</sub>CO, s, 2 x 3H), 3,60 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 4,8-5,2 (H-9, 11, 16, CH<sub>2</sub>-Ar-NO<sub>2</sub>, m, 5H, overlap-piikkejä), 5,2-5,5 (H-5,6, m, 2H), 6,1 (H-14, d, 1H), 6,7 (H-13, 2 x d, 1H), 7,1 (H-Ar, m, 5H), 7,3, 8,0 (H-Ar-NO<sub>2</sub>, 2 x d, 4H) ppm. Massaspektri: M (m/e) 678. Karakterististen ionien massaluvut (m/e): 678, 587, 422, 405, 379, 337, 319, 299, 259.

b) 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diasetoksi-15( $\xi$ )-hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenyyl-5-cis,13-trans-18,19,20-trinorprostadieenihapon metyyliesteri (A-isomeeri) ja  
 25 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diasetoksi-15( $\xi$ )-hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenyyl-5-cis,13-trans-18,19,20-trinorprostadieenihapon metyyliesteri (B-isomeeri) (XI, X = CH<sub>3</sub>, Y = CH<sub>3</sub>, W = H).  
 30

Natriumboorihydridiä (265 mg, 0,007 mol) lisätään 5 °C:ssa ja samalla sekoittaen liuokseen, jossa on 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diasetoksi-15-okso-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-  
 35 amido-17-fenyyl-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteriä (4,8 g, 0,007 mol) vedettömässä meta-

nolissa (80 ml). Reaktioseosta sekoitetaan typen alla 5°C:ssa tunnin ajan sitten se kaadetaan 0,2M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-liuokseen (300 ml), jäädytetään 5°C:een ja uutetaan kahdesti etyyliasetaatilla (100 ml). Etyyliasetaattiuutteet

5 yhdistetään ja kuivataan vedetöntä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:a käyttäen, ja haihdutetaan alipaineessa. Saatu raakatuote puhdistetaan preparatiivista ohutkerroskromatografiaa käyttäen, adsorbenttina silikageeli ja eluenttina etyyliasetaatin ja n-heptaanin seos, 1:1. Saanto: 2,4 g 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diasetoksi-

10 15( $\xi$ )-hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenylyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieeniha-

pon metyyliesteriä (polaarinen tuote, A-isomeeri, R<sub>f</sub> = 0,25) ja 1,5 g 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diasetoksi-15( $\xi$ )-hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenylyli-5-cis,13-trans-18,

15 19,20-trinor-prostadieeniha-pon metyyliesteriä (epäpolaarinen tuote, B-isomeeri, R<sub>f</sub> = 0,36). 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diasetoksi-15( $\xi$ )-hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamido-17-fenylyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieeniha-

pon metyyliesteri (A-isomeeri): Sp. 71-73°C. IR-spektri (kalvo):

20  $\nu$ OH 3600-3300,  $\nu$ C=O 1730 (leveä),  $\nu$ C=C 1615,  $\nu$ C=C(trans) 970 cm<sup>-1</sup>. NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,0, 2,1 (CH<sub>3</sub>CO, s, 2 x 3H), 3,6 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3,8-4,3 (H-15, 16, m, 2H), 4,8-5,2 (H-9, 11, CH<sub>2</sub>-Ar-NO<sub>2</sub>, m, 4H), 5,3 (H-5,6, m, 2H), 5,6 (H-13, 14, m, 2H), 7,2 (H-Ar, m, 5H), 7,3, 8,1 (H-Ar-NO<sub>2</sub>,

25 2 x d, 4H) ppm. Massaspektri: Karakterististen ionien massaluvut (m/e): 589, 452, 436, 392, 381, 299, 272, 255, 136. 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diasetoksi-15( $\xi$ )-hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyyli-

oksikarbonyyliamido-17-fenylyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieeniha-pon metyyliesteri (B-isomeeri). Sp.

30 81-83°C. IR-spektri (kalvo):  $\nu$ OH 3600-3300,  $\nu$ C=O 1730 (leveä),  $\nu$ C=C 1615,  $\nu$ C=C(trans) 970 cm<sup>-1</sup>. NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,0, 2,1 (CH<sub>3</sub>CO, s, 2x3H), 3,6 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3,8-4,3 (H-15, 16, m, 2H), 4,8-5,2 (H-9, 11, CH<sub>2</sub>-AR-NO<sub>2</sub>, m, 4H), 5,3 (H-5,6, m, 2H), 5,6 (H-13, 14, m, 2H), 7,2

35 (H-Ar, m, 5H), 7,3, 8,1 (H-Ar-NO<sub>2</sub>, 2 x d, 4H) ppm. Massaspektri: Karakterististen ionien massaluvut (m/e): 589, 452, 436, 392, 381, 299, 255, 136.

c<sub>1</sub>) 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsy-  
 yylioksidikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-  
 18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteri  
 (XII, Y = CH<sub>3</sub>, W = H, A-isomeeri)

5           9 $\alpha$ , 11 $\alpha$  -diasetoksi-15( $\xi$ )-hydroksi-16(S)-p-nitro-  
 bentsyylioksidikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-  
 18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteri (A-iso-  
 meeri) 2 g, 0,003 mol) liuotetaan vedettömään metanoliin  
 (150 ml), ja liuokseen lisätään p-tolueenisulfonihappoa  
 10 (4,6 g, 0,024 mol). Reaktioseosta sekoitetaan typen alla  
 huoneen lämpötilassa 36 tuntia, sitten se kaadetaan 1M  
 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-liuokseen (210 ml) (pH 6) ja uutetaan kolme ker-  
 taa etyyliasetaatilla (100 ml). Etyyliasetaattiuutteet yh-  
 distetään ja haihdutetaan alipaineessa, ja jäännös puhdis-  
 15 tetaan kromatografisesti, adsorbenttina silikageeli (100 g,  
 Kieselgel 40, Reanal, Budapest) ja eluenttina n-heksaanin  
 ja etyyliasetaatin seos, jonka etyyliasetaattimäärää as-  
 teittain lisätään. Itse tuote eluoidaan pylvästä liuotin-  
 seoksella, joka sisältää 10 % n-heksaania etyyliasetaatis-  
 20 sa. Saanto: 1,3 g (75 %) homogeenista 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-tri-  
 hydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamido-17-fe-  
 nyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon  
 metyyliesteriä (A-isomeeria). Sp. 76-78<sup>o</sup>C. IR-spektri (kal-  
 vo):  $\nu$  OH+NH 3600-3100,  $\nu$  C=O 1710,  $\nu$  C=C 1610 cm<sup>-1</sup>. NMR-  
 25 spektri (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,6 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3,9 (H-15, 16, m,  
 2H), 4,1 (H-9, 11, m, 2H), 5,2 (CH<sub>2</sub>-Ar-NO<sub>2</sub>, overlap-piik-  
 kejä), 5,3 (H-5, 6, m, 2H), 5,5 (H-13, 14, m, 2H), 7,3  
 (H-Ar, H-Ar-NO<sub>2</sub>, overlap-piikkejä), 8,1 (H-Ar-o-NO<sub>2</sub>, d,  
 2H) ppm. Massaspektri: Karakterististen ionien massaluvut  
 30 (m/e): 399, 368, 352, 308, 299, 290, 236, 91.

c<sub>2</sub>) 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsy-  
 yylioksidikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-  
 18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteri  
 (XII, Y = CH<sub>3</sub>, W = H, B-isomeeri)

35           9 $\alpha$ , 11 $\alpha$  -diasetoksi-15( $\xi$ )-hydroksi-16(S)-p-nitro-  
 bentsyylioksidikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-

18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteri (B-isomeeri) (1,4 g, 0,002 mol) liuotetaan vedettömään metanoliin (100 ml), ja siihen lisätään p-tolueenisulfonihappoa (3 g, 0,016 mol). Reaktioseosta sekoitetaan typen alla huoneen lämpötilassa 36 tuntia, ja muodostunut tuote eristetään  $c_1$ :ssä kuvatun menetelmän mukaisesti. Saanto: 850 mg (70 %) puhdasta  $9\alpha, 11\alpha, 15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteriä (B-isomeeria). Sp. 69-71°C. IR-spektri (kalvo):  $\nu$  NH+OH 3600-3100,  $\nu$  C=O 1730,  $\nu$  C=C 1615  $cm^{-1}$ . NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,6 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3,8 (H-15, 16, m, 2H), 4,1 (H-9, 11, m, 2H), 4,1 (H-9, 11, m, 2H), 5,0 (CH<sub>2</sub>-Ar-NO<sub>2</sub>, overlappiikkejä), 5,3 (H-5,6, m, 2H), 5,5 (H-13, 14, m, 2H), 7,3, 7,4 (H-Ar, H-Ar-NO<sub>2</sub>, overlappiikkejä), 8,1 (H-Ar-o-NO<sub>2</sub>, d, 2H) ppm. Massaspektri: Karakterististen ionien massaluvut (m/e): 399, 368, 352, 308, 299, 290, 255, 236.

Esimerkki 3

$9\alpha, 11\alpha, 15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappo (I, Y = W = H, A-isomeeri)

Lisätään litiumhydroksidia (500 mg, 0,021 mol) veteen (8 ml) liuotettuna 0°C:ssa liuokseen, jossa on  $9\alpha, 11\alpha, 15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteriä (A-isomeeria, esimerkki 1) (600 mg, 0,0014 mol) metanolissa. Reaktioseosta sekoitetaan typen alla 0°C:ssa 16 tuntia, sen jälkeen liuoksen pH säädetään 5,5:ksi 8-%:lla oksaalihapon vesiliuoksella. Metanoli haihdutetaan alipaineessa ja 5°C:ssa, ja jäljelle jäävä vesiliuos pakastekuivataan. Vedetön jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelipylväässä (10 g, Kieselgel 40, Reanal, Budapest) käyttäen kloroformi-metanoli-liuotinyhdistelmää, jonka metanolimäärää asteittain lisätään. Tuote eluoidaan pylvästä kloroformilla, joka sisältää 20 % metanolia. Saanto: 500 mg (86 %)  $9\alpha, 11\alpha, 15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyyli-

5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappoa (A-isomeeria) (joka käyttäytyy homogeenisesti ohutkerroskromatografiassa käytettäessä eluenttina metanoli-kloroformiseosta, 30:70,  $R_f = 0,25$ ). IR-spektri (kalvo):  $\nu$  OH 3700-2500,  $\nu$  COOH 1700 ("olkapää"),  $\nu$  COO<sup>-</sup> 1560,  $\nu$  CH=CH(trans) 970 cm<sup>-1</sup>. NMR-spektri (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,8 (H-16, m, 1H), 3,8, 4,0, 4,25 (H-9, 11, 15, m, 3H), 5,35 (H-5,6, m, 2H), 5,5-5,6 (H-13, 14, m, 2H), 7,35 (H-Ar, s, 5H) ppm

Esimerkki 4

10 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyylimetyyli-5-cis-13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappo (I, Y = W = H, B-isomeeri)

Lisätään litiumhydroksidia (270 mg, 0,0112 mol) veteen (4 ml) liuotettuna 0°C:ssa liuokseen, jossa on 9 $\alpha$ , 15 11 $\alpha$ ,15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyylimetyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteriä (B-isomeeria, esimerkki 2) (315 mg, 0,00075 mol) metanolissa (12 ml). Reaktioseosta sekoitetaan typen alla 0°C:ssa 16 tuntia, sen jälkeen tuote eristetään esimerkissä 3 kuvattun menetelmän mukaisesti. Saanto: 280 mg (90 %) kromatografisesti puhdasta 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyylimetyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappoa (B-isomeeria). IR-spektri (kalvo):  $\nu$  OH 3700-2500,  $\nu$  COOH 1700,  $\nu$  COO<sup>-</sup> 1570,  $\nu$  CH=CH(trans) 970 cm<sup>-1</sup>. NMR-spektri (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,9 (H-16, m, 1H), 3,5-4,2 (H-9, 11, 15, m, 3H), 5,4 (H-5,6, m, 2H), 5,5-5,6 (H-13, 14, m, 2H), 7,3 (H-Ar, s, 5H) ppm.

Esimerkki 5

30 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-amino-17-p-hydroksifenyylimetyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteri (I, Y = CH<sub>3</sub>, W = OH, A-isomeeri)

35 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylimetyyli-oksikarbonyylimido-17-p-hydroksifenyylimetyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteri (A-isomeeri) (612 mg, 0,001 mol) liuotetaan etikkahappoon (9 ml),

ja liuokseen lisätään 0°C:ssa, samalla sekoittaen, vettä (3 ml) ja Zn-jauhetta (325 mg). Reaktioseosta sekoitetaan typen alla 0°C:ssa tunnin ajan, sitten säädetään liuoksen pH 6:ksi 2N NaOH-liuoksella, samalla jäädyttäen, ja liuos pakastekuivataan. Kiinteä jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelipylväässä (10 g, Kieselgel 40, Reanal, Budapest), käyttäen kloroformi-metanoli-seosta, jonka metanolimäärää asteittain lisätään. Tuote eluoidaan pylvästä kloroformilla, joka sisältää 12 % metanolia. Saanto: 340 mg (78 %) 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-amino-17-p-hydroksifenyyli-5-cis, 13-trans-18, 19, 20-trinor-prostadieeni-hapon metyyliesteriä (A-isomeeria), joka käyttäytyy homogeenisesti ohutkerroskromatografiassa. IR-spektri (kalvo):  $\nu$  OH 3600-3100,  $\nu$  C=O 1725 cm<sup>-1</sup>. NMR-spektri (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  2,7 (H-16, m, 1H), 3,6 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3,9-4,3 (H-9, 11, 15, m, 3H), 5,4 (H-5, 6, m, 2H), 5,6 (H-13, 14, m, 2H), 6,7 (H-Ar, d, 2H), 7,1 (H-Ar, d, 2H) ppm. Massaspektri: M (m/e) 433. Karakterististen ionien massaluvut (m/e): 433, 326, 310, 164, 150, 136.

20

Esimerkki 6

9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-amino-17-p-kloorifenyyli-5-cis, 13-trans-18, 19, 20-trinor-prostadieeni-hapon metyyliesteri (I, Y = CH<sub>3</sub>, W = Cl, A-isomeeri)  
 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15( $\xi$ )-trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsyyli-  
 25 oksikarbonyyliamido-17-p-kloorifenyyli-5-cis, 13-trans-18, 19, 20-trinor-prostadieeni-hapon metyyliesteri (A-isomeeri) (630 mg, 0,001 mol) liuotetaan etikkahappoon (9 ml), sitten liuokseen lisätään 0°C:ssa, samalla tasaisesti sekoittaen, vettä (3 ml) ja Zn-jauhetta (325 mg). Reaktioseosta sekoitetaan typen alla 0°C:ssa tunnin ajan, sen jälkeen säädetään liuoksen pH 6:ksi 2N NaOH:lla, ja pakastekuivataan liuos. Kiinteä jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelipylväässä (10 g, Kieselgel 40, Reanal, Budapest) käyttäen kloroformi-metanoli-liuotinyhdistelmää, jonka metanolimäärää lisätään asteittain. Tuote eluoidaan pylvästä kloroformilla, joka sisältää 10 % metanolia. Saanto: 340 mg

35

(72 %)  $9\alpha, 11\alpha, 15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-amino-17-p-kloorifenyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteriä (A-isomeeria) (homogeenista ohutkerroskromatografian perusteella). IR-spektri (kalvo):  $\nu$  OH 3600-3100,  $\nu$  C=O 1730  $\text{cm}^{-1}$ . NMR-spektri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,8 (H-16, m, 2H), 3,1 ( $\text{CH}_2\text{-Ar}$ , m, 2H), 3,6 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 3,8-4,2 (H-9, 11, 15, m, 3H), 5,4 (H-5, 6, m, 2H), 5,6 (H-13, 14, m, 2H), 7,2 (H-Ar, s, 4H) ppm.

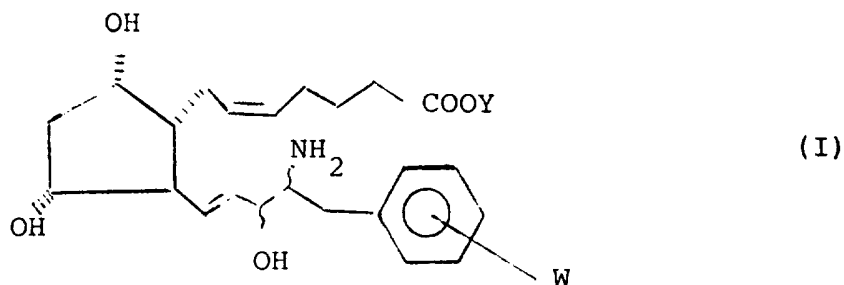
Esimerkki 7

10  $9\alpha, 11\alpha, 15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappo (I, Y = H, A-isomeeri)

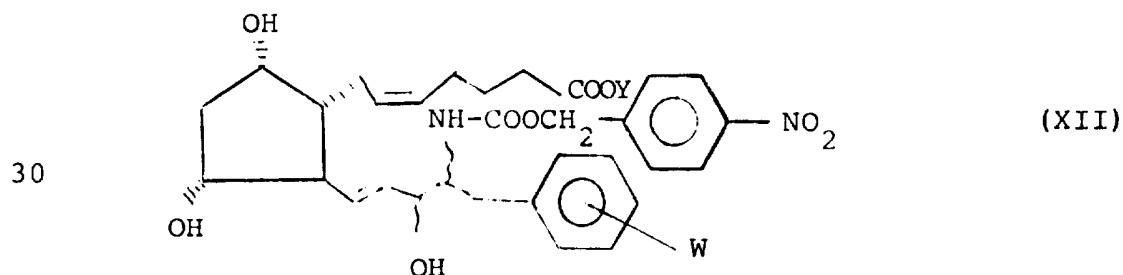
$9\alpha, 11\alpha, 15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamido-17-fenyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon metyyliesteri (A-isomeeri, 300 mg), Rhizopus oryzae-lipaasientsyymiä (60 mg), akaasiakumia (350 mg) ja natriumtaurokolaattia [= 2-(N-kolyyliamino)etaanisulfonihapon natriumsuola] (15 mg) lisätään 0,1M fosfaattipuskuriliuokseen (20 ml, pH 8). Suspensiota ravistetaan pyörivässä ravistimessa 28°C:ssa useita päiviä, sitten se laimennetaan vedellä (100 ml), tehdään happamaksi (pH 3) sitruunahapolla ja uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla (20 ml). Etyyliasetattiutteet yhdistetään ja haihdutetaan alipaineessa.  $9\alpha, 11\alpha, 15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamido-17-fenyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihapon (A-isomeerin) sisältävä jäännös liuotetaan 70-%seen etikkahapon vesiliuokseen (5 ml), jäädytetään 0°C:seen, ja sekoitetaan tässä lämpötilassa typen alla Zn-jauheen kanssa (290 mg) tunnin ajan. Sen jälkeen reaktioseos laimennetaan dikloorimetaanilla (20 ml), Zn-jauhe erotetaan suodattamalla, ja suodos haihdutetaan alipaineessa. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti sili-kageelipylväessä (5 g), jota valmistettaessa käytetään kloroformi-metanoli-liuotinyhdistelmää, jossa metanolin määrää asteittain lisätään. Itse tuote eluoidaan pylvästä seoksel-la, joka sisältää 20 % metanolia. Saanto: 101 mg (50 %)  $9\alpha, 11\alpha, 15(\xi)$ -trihydroksi-16(S)-amino-17-fenyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadieenihappoa (A-isomeeria).

## Patenttivaatimus

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten  
16-amino-18,19,20-trinor-prostaglandiinijohdannaisten  
valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



15 jossa hiiliatomiin 17-asemassa liittyy substituoitu tai  
substituimaton fenyyli-ryhmä, ja jossa hiiliatomilla 15-  
ja 16-asemassa voi olla joko S- tai R-konfiguraatio, Y on  
vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä ja W on vetyatomi, ha-  
logeeniatomi, hydroksyyli-ryhmä, alempi alkyyliryhmä tai alkok-  
syyli-ryhmä, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,  
20 si, t u n n e t t u siitä, että se käsittää esteriryhmän  
ja p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-ryhmän poista-  
misen valinnaisessa järjestyksessä yleisen kaavan XII  
mukaisesta 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihydroksi-16-p-nitrobentsyylioksi-  
karbonyyliamido-17-fenyyli-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-  
25 prostadieeni-happojohdannaisesta,



35 jossa hiiliatomilla 15- ja 16-asemassa voi olla joko S-  
tai R-konfiguraatio, W on edellä määriteltä ja Y on alempi  
alkyyli-ryhmä, sillä rajoituksella, että yleisen kaavan I  
mukaisten yhdisteiden ollessa kyseessä, joissa W on edellä



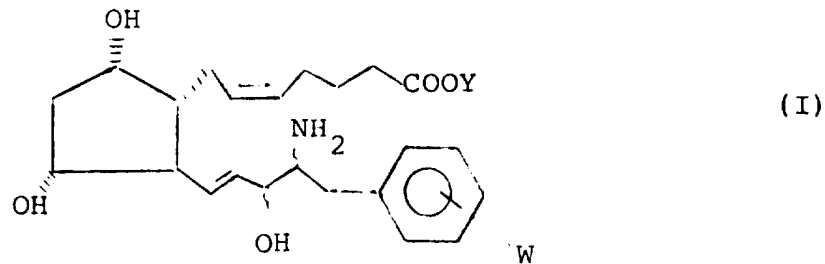
määritelty ja Y on alempi alkyyliryhmä, poistetaan vain p-nitrobentsyylioksidikarbonyylisuojarahma, ja saatu yleisen kaavan I mukainen tuote mahdollisesti muutetaan orgaanista tai epäorgaanista happoa käyttäen suolaksi.

## Patentkrav

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 16-amino-18,19,20-trinor-prostaglandinderivat med den allmänna formeln I

5

10



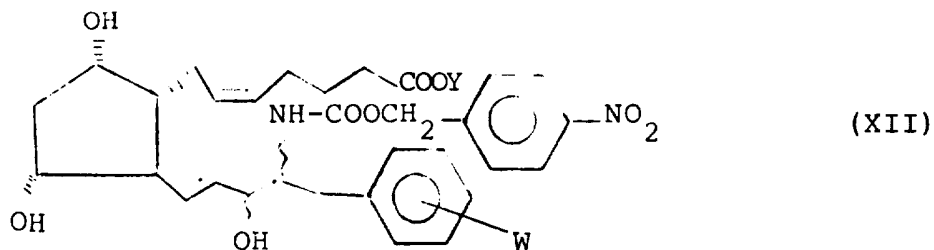
15

20

25

som i kolatomen i 17-ställningen har en substituerad eller osubstituerad fenylgrupp, och vari kolatomen i 15- och 16-ställningen kan ha S- eller R-konfiguration, Y är en väteatom eller en lägre alkylgrupp och W är en väteatom, en halogenatom, en hydroxylgrupp, en lägre alkyl- eller alkoxygrupp; samt syraadditionssalter av dessa, k ä n n e - t e c k n a t därav, att det omfattar avlägsnande av estergruppen och p-nitrobensyloxikarbonylskyddsgruppen i valfri ordningsföljd från ett 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,15-trihydroxi-16-p-nitrobensyloxikarbonylamido-17-fenyl-5-cis,13-trans-18,19,20-trinor-prostadiensyraderivat med den allmänna formeln XII

30



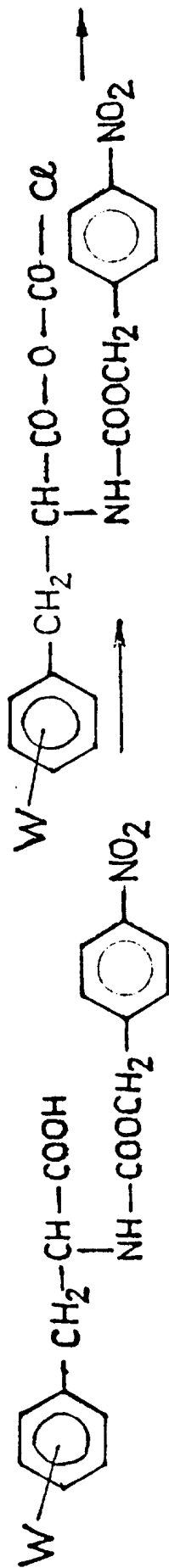
35

vari kolatomen i 15- och 16-ställningen kan ha S- eller R-konfiguration, W har ovan angivna betydelse, och Y är en lägre alkylgrupp, förutsatt att när det är fråga om föreningar med den allmänna formeln I, i vilka W har ovan

angivna betydelse och Y är en lägre alkylgrupp, endast p-nitrobensyloxikarbonylskyddsgruppen avlägsnas, och den så erhållna produkten med den allmänna formeln I eventuellt omvandlas till ett salt med en organisk eller oorganisk syra.

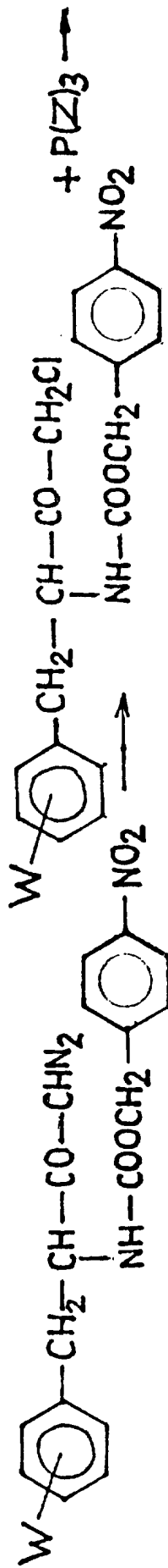
Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Ruotsi-Sverige(SE) 431 981 (C 07 C 177/00).



(III)

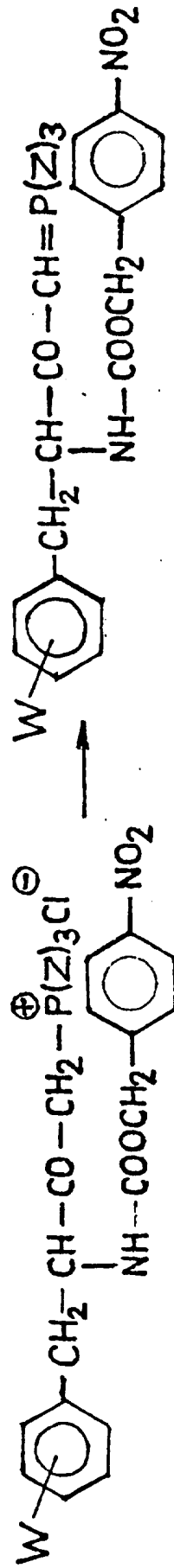
(II)



(V)

(IV)

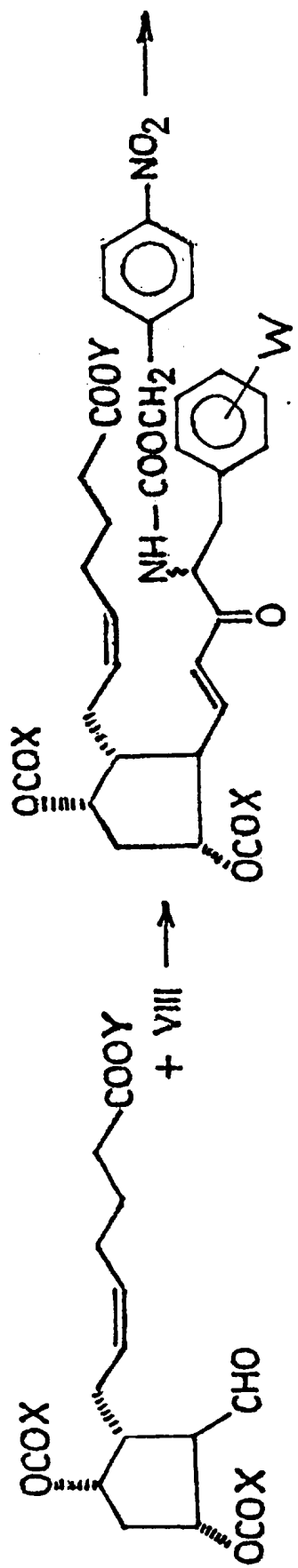
(VI)



(VIII)

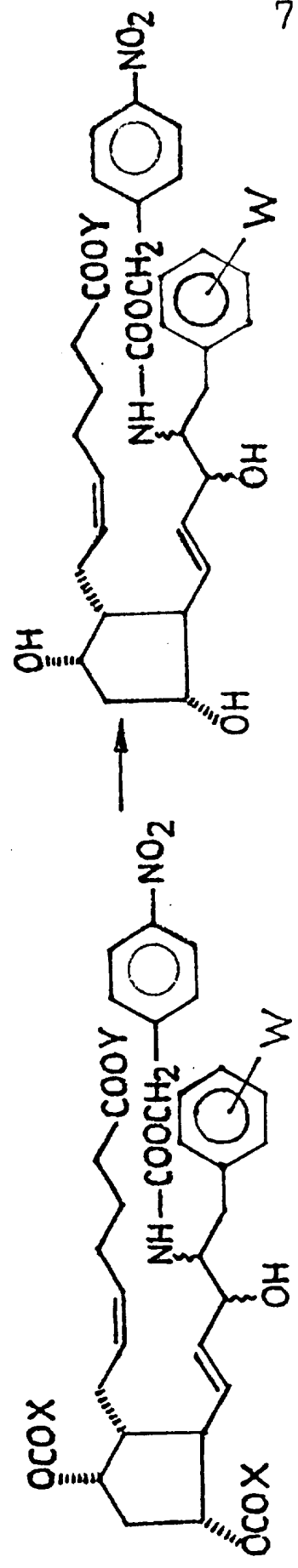
(VII)

70885



(IX)

(X)



(XI)

(XII)