

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 128532

Int. Cl. C 07 c 51/18 Kl. 12 o-25
C 07 c 67/00
C 07 c 61/32

Patentsøknad nr. 2532/71 Inngitt 2.7.1971

Løpedag 8.8.1967

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 3.12.1973

Prioritet begjært fra: 9.8.-66, 24.1.- og 5.7.-67

Storbritannia, nr. 35550/66, 3588/67

Avdelt fra søknad nr. 169.291

(Utlegningskrift nr. 127.862)

George Erich Just,
448 Mount Stephen Avenue,
Westmount, Quebec, Canada.

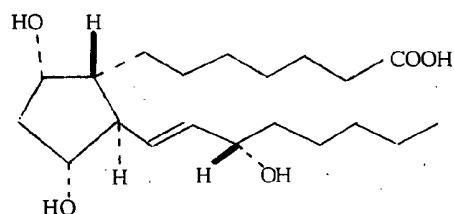
Oppfinnere: Søkeren og Chaim Simonovitch, 4255 Bourret Avenue,
Montreal, Quebec, Canada.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av analoger
av prostaglandin F_1

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte ved fremstilling av analoger av prostaglandin F_1 ($PGF_{1\alpha}$ og $PGF_{1\beta}$).

$PGF_{1\alpha}$ har følgende struktur:

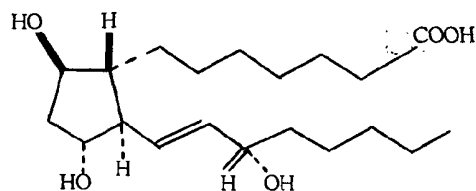


I

$PGF_{1\beta}$ har følgende struktur:

128532

2

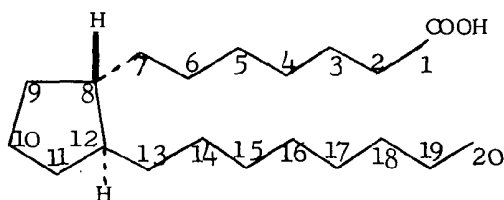


II

se fotnote (3) i J. Am. Chem. Soc. 88, 3133 (1966), og Nature, 212, 38 (1966) for drøftelse av stereokjemien for $\text{PGF}_{1\alpha}$ og $\text{PGF}_{1\beta}$.

I formlene I og II, såvel som i formlene i det følgende, indikerer stiplede linjebindinger til cyclopentanringen hydrogen eller andre substituenten i α -konfigurasjon, dvs. under cyclopentanringens plan. Sterkt opptrukne linjebindinger til cyclopentanringen indikerer hydrogen eller andre substituenten i β -konfigurasjon, dvs. over cyclopentanringens plan.

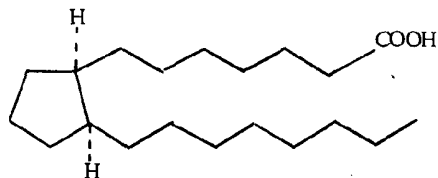
$\text{PGF}_{1\alpha}$ og $\text{PGF}_{1\beta}$ er derivater av prostansyre som har følgende struktur og atomnummerering:



III

Et systematisk navn for prostansyre er 7-[(2 β -octyl)-cyclopent-1 α -yl]-heptansyre.

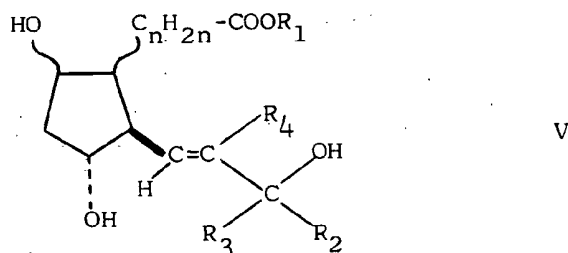
Forbindelser med formel III, men med den carboxyl-avsluttede sidekjede bundet til cyclopentan i β -konfigurasjon betegnes som iso-prostansyrer og har følgende formel:



IV

Et systematisk navn for iso-prostansyre er 7-[(2 β -octyl)-cyclopent-1 β -yl]-heptansyre.

Prostaglandin F-analogene som fremstilles ifølge den nye fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen, kan representeres av formelen:



hvor $\sim$ er et generisk uttrykk som betegner en α - eller en β -konfigurasjon for den vedhengte gruppe, R_1 er hydrogen, alkyl med 1 - 8 carbonatomer, cycloalkyl med 3 - 10 carbonatomer, aralkyl med 7 - 10 carbonatomer, fenyl som eventuelt er substituert med 1 - 3 kloratomer eller med alkyl med 1 - 4 carbonatomer, R_2 er hydrogen eller alkyl med 1 - 8 carbonatomer, R_3 og R_4 er hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, og C_nH_{2n} er alkylen med 1 - 8 carbonatomer, og farmakologisk godtagbare salter derav når R_1 er hydrogen.

Forbindelsene av formel V hvor n er 6, R_1 er hydrogen eller alkyl, R_3 og R_4 er hydrogen, og R_2 er pentyl, er tidligere kjent. De av disse forbindelser hvor 9-hydroxygruppen står i α -stilling, er kjent fra britisk patentskrift 851.827. De hvor 9-hydroxygruppen står i β -stilling, er kjent fra britisk patentskrift 1.040.544.

Formel V representerer $PGF_{1\alpha}$ når C_nH_{2n} er hexamethylen, R_2 er pentyl, R_1 , R_3 og R_4 er hydrogen, og bindingen av begge hydroxygrupper og $-C_nH_{2n}-COOR_1$ til cyclopentanringen er i α -konfigurasjon (prikket linje).

Formel V representerer $PGF_{1\beta}$ når C_nH_{2n} er hexamethylen, R_1 er pentyl, R_1 , R_3 og R_4 er hydrogen, hydroxygruppen ved siden av $-C_nH_{2n}-COOR_1$ er bundet til cyclopentanringen i β -konfigurasjon, og den annen hydroxygruppe og $-C_nH_{2n}-COOR_1$ begge er bundet til cyclopentanringen i α -konfigurasjon.

Alle forbindelser som omfattes av formel V, har $-CH=CR_4CR_2R_3OH$ sidekjeden bundet i β -konfigurasjon med en trans C=C binding, som vist i formelen.

Eksempler på cycloalkyl med 3 - 10 carbonatomer er cyclopropyl, 2-methylcyclopropyl, 2,2-dimethylcyclopropyl, 2,3-diethylcyclopropyl, 2-butylcyclopropyl, cyclobutyl, 2-methylcyclobutyl, 3-propylcyclobutyl, 2,3,5-triethylcyclobutyl, cyclopentyl, 2,2-dimethylcyclopentyl, 3-pentylcyclopentyl, 3-tert-butylcyclopentyl, cyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl, 3-isopropylcyclohexyl, 2,2-dimethylcyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl og cyclodecyl. Eksempler på aralkyl med 7 - 10 carbonatomer er benzyl, fenethyl, 1-fenylethyl, 2-fenylpropyl, 4-fenylbutyl og 3-fenylbutyl. Eksempler på fenyl substituert med 1 - 3 kloratomer eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer er p-klorfenyl, m-klorfenyl, o-klorfenyl, 2,4-diklorfenyl, 2,4,6-triklorfenyl, p-tolyl, m-tolyl, o-tolyl, p-ethylfenyl, p-tert-butylfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 4-klor-2-methylfenyl og 2,4-diklor-3-methylfenyl.

PGF_{1α} og PGF_{1β} er kjente forbindelser og er meget virksomme til å bevirke forskjellige biologiske responser. Av denne grunn er disse forbindelser nyttige til farmakologiske formål. Se Horton, *Experientia*, 21, 113 (1965); Samuelsson, *Angew. Chem. Intern. Ed. Eng.* 4, 410 (1965); Bergstrom et al., *Ann. Rev. Biochem.* 34, 101 (1965) og Bergstrom, *Recent Prog. Horm. Res.* 22, 153 (1966). Noen av de biologiske responser er systemisk arterieblodtrykksenkning i tilfelle av PGF_{1β}, pressoraktivitet for PGF_{1α}, glattmuskelstimulering, antilipolytisk aktivitet som vist ved antagonisme av epinefrin-indusert mobilisering av frie fettsyrer eller inhibering av den spontane frigjørelse av glycerol fra isolerte rottefettputer, blokkering av virkningen av vasopressin på blæren og således endre væsketransport, senkning av serum-cholesterol, virkning på det sentrale nervesystem, og inhibering av plateaggregering (Kloeze, *Proc. Nobel Symp.* 11, Stockholm (1966)).

På grunn av disse biologiske responser er disse kjente prostaglandiner nyttige for å forhindre, regulere eller lette en lang rekke sykdommer og uønskede fysiologiske tilstander i fugler og pattedyr, innbefattende mennesker og nyttige husdyr, og i laboratorie-

dyr, f.eks. mus, rotter og kaniner. Eksempelvis kan $\text{PGF}_{1\alpha}$ og/eller $\text{PGF}_{1\beta}$ anvendes for å regulere blodtrykket i hypertensive eller hypotensive situasjoner. De kan anvendes for å stimulere glattmuskel, f.eks. i fruktbarhetsregulering. De kan anvendes for å studere og behandle dyresykdomstilstander forbundet med unormalt høye plasmafri fettsyreinnhold, f.eks. diabetisk ketosis (se Carlson et al., Handbook of Physiology, American Physiological Society, Washington, D.C., Section 5, Chapter 57, s. 557 (1965)). De kan anvendes som fettstoffskeftereregulerende midler, f.eks. ved studiet og regulering av fetttsyke, og som serum-cholesterolsenkende midler for å studere og forhindre begynnelsen av atherosclerosis. De kan anvendes for å studere og forhindre trombe-dannelse, og som saltretensjons- og vannretensjonsregulerende midler. Disse forbindelser har også en forbausende og uventet innflytelse på dyrecellevekst, idet de inhiberer den vanlige tilbøyelighet til celledifferensiering under vekst. Eksempelvis inhiberer tilsetning av små mengder av disse forbindelser til isolerte voksende segmenter av hønseskinn i et næringsmedium dannelsen av fjærfollikler. På grunn av denne aktivitet er disse forbindelser nyttige i eksperimentalmedisin, f.eks. ved studier av sårlegning og andre medisinske problemer som innbefatter regulering av celledifferensiering under embryologisk og senere dyrevekst.

Andre forbindelser enn $\text{PGF}_{1\alpha}$ og $\text{PGF}_{1\beta}$ som omfattes av formel V, bevirker også en eller flere av ovenstående biologiske responser. Det naturlige prostaglandin $\text{PGF}_{1\alpha}$, og reduksjonsproduktet $\text{PGF}_{1\beta}$, bevirker imidlertid uniformt flere responser selv ved lave doser. Eksempelvis bevirker PGE_1 vasodepresjon og glattmuskelstimulering samtidig som det utøver sin antilipolytiske aktivitet. I slående motsetning er forbindelsene av formel V unntatt det naturlige prostaglandin, meget mere spesifikke til å bevirke prostaglandinlignende biologiske responser. Hver av forbindelsene av formel V unntatt $\text{PGF}_{1\alpha}$ og $\text{PGF}_{1\beta}$ kan anvendes istedenfor en av de sistnevnte for minst ett av de farmakologiske formål angitt for de sistnevnte, og vil være forbausende og uventet mere nyttig for det formål fordi det vil ha et forskjellig og snevrere aktivitetsspektrum enn det naturlige prostaglandin, og vil derfor være mere spesifikt i sin aktivitet og vil bevirke mindre og færre uønskede bivirkninger enn det naturlige prostaglandin.

For ovenstående formål kan en hvilken som helst av forbindelsene av formel V administreres oralt, parenteralt eller intravenøst.

F.eks. som antihypertensivt middel kan forbindelsen administreres ved intravenøs infusjon i en steril isotonisk saltoppløsning i en mengde på ca. 0,01 til ca. 10, fortrinnsvis ca. 0,05 til ca. 5 mikrogram pr. kg av dyrelegemsvekten pr. minutt.

Disse forbindelser av formel V er også nyttige fordi de kan administreres til laboratoriedyr, fortrinnsvis rotter, for å gi dyr inneholdende store mengder av disse forbindelser. Slike dyr kan så tjene som forsøksdyr ved søkning etter og studium av forbindelser som er antagonister av de administrerte forbindelser, og som av den grunn vil være nyttige til å reversere virkningene av utilsiktede overdoser av de uhyre virksomme naturlige forbindelser, og ved behandling av allergiske tilstander. For dette formål administreres en forbindelse fortrinnsvis til forsøksdyret ved kontinuerlig intravenøs infusjon i steril saltoppløsning i en mengde på ca. 0,01 til ca. 10, fortrinnsvis 0,05 til 1, mikrogram pr. kg av dyrevekten pr. minutt inntil det ønskede innhold av forbindelse er oppnådd. Infusjonen kan så fortsettes eller stanses avhengig av den spesielle anvendelse som skal gjøres av forsøksdyret.

For et hvilket som helst av ovenstående formål kan disse forbindelser anvendes enten i form av den frie syre, dvs. hvor R_1 i formel V er hydrogen, i esterform eller i form av et farmakologisk godtagbart salt. Egnede salter for dette formål kan inneholde kationformen av et metall, et amin eller kan inneholde en kvartær ammoniumion. Særlig foretrukne metallkationer er de som avledes av alkalimetallene, f.eks. lithium, natrium eller kalium, og fra jordalkalimetallene, f.eks. magnesium, calcium, strontium og barium, skjønt den kationiske form av andre metaller, f.eks. aluminium, zink, jern og sølv, også kan anvendes.

Farmakologisk godtagbare aminsalter av fremgangsmåteforbindelsene kan avledes av primære, sekundære eller tertiære aminer. Eksempler på egnede aminer er metylamin, dimetylamin, trimetylamin, etylamin, dibutylamin, triisopropylamin, N-methylhexylamin, decylamin, allylamin, crotylamin, cyclopentylamin, dicyclohexylamin, benzylamin, dibenzylamin, α -fenylethylamin, β -fenylethylamin, ethylendiamin, diethylentriamin og lignende lavere alifatiske, lavere cycloalifatiske og lavere aralifatiske aminer inneholdende opptil ca. 18 carbonatomer, såvel som heterocycliske aminer, som piperidin, morfolin, pyrrolidin, piperazin og lavere alkylderivater derav, som 1-methylpiperidin, 4-ethylmorfolin, 1-isopropylpyrrolidin,

2-methylpyrrolidin, 1,4-dimethylpiperazin, 2-methylpiperidin og lignende, såvel som aminer inneholdende vannoppløselige eller hydrofile grupper som mono-, di- og triethanolaminer, ethyldiethanolamin, N-butylethanolamin, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-ethyl-1,3-propanediol, 2-amino-2-methyl-1-propanol, tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, N-fenylethanolamin, N-(p-tert-amylfenyl)-diethanolamin, galactamin, N-methylglucamin, N-methylglucosamin, efedrin, fenylefrin, epinefrin, procain og lignende.

Når en esterform skal administreres, kan et hvilket som helst av radikalene innenfor rammen av R_1 som angitt ovenfor, anvendes. Det foretrekkes imidlertid for de fleste farmakologiske formål at R_1 er alkyl med 1 - 4 carbonatomer.

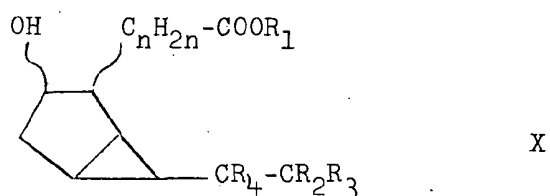
Som angitt i ovennevnte publikasjoner, har inntil nylig $PGF_{1\alpha}$ av formel V hvor R_1 er hydrogen og 9-hydroxygruppen står i α -stilling, bare vært tilgjengelig i milligramsmengder ved ekstraksjon fra visse dyrevev, særlig fra vesikulære kjertler av sau. $PGF_{1\alpha}$ og $PGF_{1\beta}$ har også vært tilgjengelig i enda mindre mengder ved carbonylreduksjon av PGE_1 også erholdt i små mengder fra dyrevev. Mere nylig har biosyntetiske fremgangsmåter vært utviklet for produksjon av disse naturlige prostaglandiner og også visse analoge forbindelser. Se ovennevnte publikasjoner og f.eks. U.S. patent nr. 3.296.091. Disse biosyntetiske fremgangsmåter innbefatter omsetning av 8,11,14-eicosatriensyre med det enzymatiske system av vesiculære kjertler av sau.

Den beste av disse tidligere fremgangsmåter er den sistnevnte, men den er dårligere enn foreliggende fremgangsmåte fordi mengden av forbindelse som kan produseres, er begrenset av den årlige forsyning av sauekjertler.

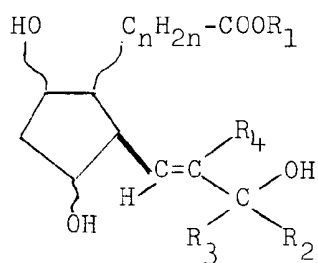
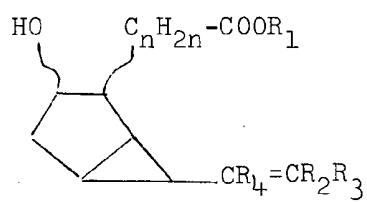
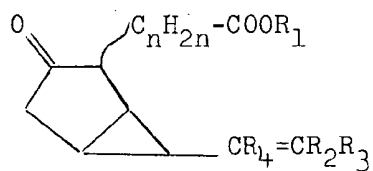
Foreliggende fremgangsmåte har ingen slik naturlig begrensning.

Omkostningene ved å fremstille prostaglandiner og prostaglandinanaloger ved en hvilken som helst av de tidligere kjente metoder i tilstrekkelig mengde til å tilfredsstille det løpende behov, er så store at det er en begrensende faktor i forskning og farmakologisk anvendelse av disse stoffer. Det er en hensikt ved foreliggende oppfinnelse å skaffe metoder for fremstilling av disse stoffer i betraktelige mengder og av stor renhet til en rimelig pris. Det er et annet formål ved oppfinnelsen å skaffe metoder for fremstilling av nyttige og hittil utilgjengelige analoger av $PGF_{1\alpha}$ og $PGF_{1\beta}$.

Forbindelsene med formel V fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at en forbindelse av formelen:



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og n er som ovenfor angitt, behandles med hydrogenperoxyd eller en organisk percarboxylsyre, i nærvær av en organisk syre med pK under 4, som vist på reaksjonsskjemaet, hvor substituentene er som ovenfor angitt. Utgangsmaterialet med formel X kan fremstilles fra forbindelsene med formel VI som nærmere beskrevet i norsk patent nr. 127.862 .

Reaksjonsskjema

I reaksjonsskjemaet reduseres ketonet VI til hydroxyforbindelsen X som så anvendes som en reaktant for å danne sluttforbindelsen V av PGF-typen. Denne reduksjon av VI til X utføres fortrinnsvis med natriumborhydrid, skjönt et hvilket som helst reduksjonsmiddel som overfører en ketonisk karbonylgruppe til en hydroxygruppe uten å forandre estergruppen $-COOR_1$ eller gruppen $-CR_4=CR_2R_3$, kan anvendes. To isomere hydroxyforbindelser kan fremstilles ved denne VI til X reduksjon, α og β . Disse isomerer kan skilles ved kromatografiske metoder som tidligere kjent og illustrert nedenfor.

Stereokjemien av sluttproduktene av formel V vil avhenge delvis av stereokjemien av reaktantene av formel VI og X. Det vil sees at ved overføring til sluttproduktet åpnes en cyclopropanring. Uansett stereokjemien av reaktanten vil hydroxygruppen i den umettede sidekjede ha begge av de mulige konfigurasjoner, og derfor vil enhver overføring gi minst to isomerer i den henseende.

Under henvisning igjen til den umettede hydroxy-sidekjede i V, vil $C=C$ alltid være trans uavhengig av cis-trans-isomerismen av VI eller X. Denne umettede hydroxy-sidekjede er også alltid vist bundet til cyclopentanringen i β -konfigurasjon.

Hydroxygruppen ved siden av den umettede hydroxy-sidekjede i V vil være overveiende i α -stilling, og av og til bare i α -stilling, skjönt en liten mengde av β -forbindelse fåes i noen tilfelle.

Konfigurasjonen av gruppen $-C_nH_{2n}-COOR_1$ i V, dvs. α eller β , vil avhenge av konfigurasjonen av den samme gruppe i reaktantene VI og X, da denne konfigurasjon vanligvis ikke forandres under overføringen til V. Konfigurasjonen av hydroxygruppen bundet til cyclopentanringen i X forandres heller ikke under overføringen av disse til V.

Overføringen av reaktant X til V utføres ifølge oppfinnelsen ved å behandle reaktanten med hydrogenperoxyd eller en organisk percarboxylsyre, i nærvær av en organisk syre med pK under 4.

Ved denne reaksjon foretrekkes det at peroxyforbindelsen er hydrogenperoxyd, fortrinnsvis 30 - 90%-ige vandige oppløsninger.

Eksempler på organiske syrer med pK under 4, er maursyre, kloreddiksyre, trikloreddiksyre, fluoreddiksyre, trifluoreddiksyre, oxalsyre, maleinsyre og lignende. Særlig foretrukket er maursyre, da den anvendt i overskudd også kan tjene som oppløsningsmiddel under dannelse av en homogen reaksjonsblanding.

Ved foreliggende fremgangsmåte er den erholdte forbindelse ofte en ester istedenfor den ønskede hydroxyforbindelse av formel V. Disse estere overføres vanligvis lett til hydroxyforbindelsen ved alkalisk hydrolyse under milde betingelser, fortrinnsvis ved behandling med et alkalimetallbicarbonat eller -carbonat under ca. 25°C, fortrinnsvis under ca. 10°C.

Særlig når R₁ i forbindelsen med formel X er hydrogen, foretrekkes det å tilsette til reaksjonsblandingen et alkalimetall- eller jordalkalimetallsalt av en slik syre, fortrinnsvis av den samme syre. Minst én ekvivalent av saltet pr. ekvivalent organisk reagens bør anvendes, fortrinnsvis 2 - 20 ekvivalenter eller endog mere. Særlig foretrukket for alle disse sluttoverføringer er en blanding av maursyre og et alkalimetallformiat, f.eks. natriumformiat.

Anvendelsen av et alkalimetallsalt av den organiske syre foretrekkes fordi kombinasjonen av syre og salt vanligvis fører til høyere utbytter av det ønskede produkt enn når syre anvendes alene. Grunnen til disse høyere utbytter er ikke helt klar, men de kan skyldes en puffervirkning av alkalimetallsaltet på den sterkt sure organiske syre.

Eksempler på de foretrukne reaksjonsbetingelser er angitt nedenfor.

Racemiske produkter av formel V fåes selvsagt fra racemiske mellomprodukter. Hvis optisk aktive produkter av formel V ønskes, kan de frie syreformer av disse skilles ved kjente metoder. I denne henseende er det imidlertid fordelaktig å anvende den optisk aktive isomer av forbindelsen med formel X, da denne er kjemisk og termisk mere stabil enn sluttforbindelsen.

Oppfinnelsen vil forståes bedre av følgende eksempler:

Infrarøde spektra ble bestemt på ufortynnede væskeprøver, og er betegnet som ν i cm^{-1} . Kjernemagnetisk resonansspektra er basert på tetramethylsilan som indre standard. Deuterokloroform ble anvendt som oppløsningsmiddel, og spektrene er angitt som δ (kjemiske "shifts") i deler pr. million (dpm).

Eksempel 1

Racemisk methyl-7-[3 α ,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-1-okten)-cyclopent-1 α -yl]-heptanoat (racemisk methylester av PGF_{1 α} -PGF_{1 β} -blanding - formel I, R₂ = pentyl, C_nH_{2n} = hexamethylen).

En oppløsning av 25 mg methyl-6-exo-(1-heptenyl)-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2-heptanoat i 3 ml iskold maursyre ble blandet med 1,1 ekvivalenter 30%-ig vandig hydrogenperoxyd i en nitrogenatmosfære. Den dannede blanding fikk lov til å varmes langsomt opp til ca. 25°C i løpet av 2,5 timer, og ble så omrørt ved ca. 40°C i 1,5 timer. Den dannede blanding ble inndampet under nedsatt trykk og residuet ble blandet med 3 ml 3%-ig vandig natriumbicarbonatoppløsning. Blandingen ble så rystet i 1,5 timer ved ca. 25°C, syret til pH 2 og ekstrahert med diethylether. Diethyletherekstraktet ble vasket med etter hverandre følgende porsjoner av vann inntil en ny vaskning var nøytral, og ble så tørret med vannfritt natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Det oljeaktige residuum ble underkastet preparativ tynnskiktskromatografi på silicagel impregnert med 3%-ig vandig sølvnitratoppløsning under anvendelse av et oppløsningsmidelsystem ethylacetat-methanol-vann (160:25:100). To forbindelsesoner ble erholdt som ble eluert hver for seg og isolert på vanlig måte. Den hurtigere bevegende sone, R_F 0,62, inneholdt racemisk methyl-7-[3 α ,5 α -dihydroxy-2-(3-hydroxy-1-okten)-cyclopent-1 α -yl]-heptanoat (PGF_{1 α}). Den langsommere bevegende sone inneholdt den tilsvarende β -isomer (PGF_{1 β}).

Eksempel 2

Racemisk 7-[3 α ,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-1-okten)-cyclopent-1 α -yl]-heptansyre (racemisk PGF_{1 α} -PGF_{1 β} -blanding).

En oppløsning av 27 mg 6-exo-(1-heptenyl)-3-hydroxybicyclo[3.1.0]-hexan-2-heptansyre, i 3 ml iskold maursyre inneholdende 6 ekvivalenter natriumformiat ble blandet med 1,1 ekvivalenter 30%-ig vandig hydrogenperoxyd i en nitrogenatmosfære. Den dannede blanding

fikk lov til å oppvarmes langsomt til 25°C i løpet av 2,5 timer og ble så omrørt ved ca. 40°C i 1,5 timer. Den dannede blanding ble inndampet under nedsatt trykk til et pulveraktig residuum som ble rystet med 3 ml mettet vandig natriumbicarbonatoppløsning i 2,5 timer. Den dannede blanding ble syret med fortynnet saltsyre til pH 2. Ethyletherekstraksjon og inndampning av ekstraktet ga et residuum som ble underkastet preparativ tynnskiktskromatografi på silicagel impregnert med 3%-ig vandig sølvnitratoppløsning, under anvendelse av oppløsningsmiddelsystemet ethyl-methanol-eddiksyre-isooktan-vann (110:30:35:10:100). To forbindelsessoner ble erholdt som ble eluert hver for seg og isolert på vanlig måte. Den hurtigere bevegende sone inneholdt racemisk 7-[3 α ,5 α -dihydroxy-2-(3-hydroxy-1-okten)-cyclopent-1 α -yl]-heptansyre (PGF_{1 α}), og hadde samme R_f som autentisk naturlig PGF_{1 α} . Massespektret og det infrarøde spektrum av materialet i den hurtigere bevegende sone var de samme som for autentisk naturlig PGF_{1 α} . Dette racemiske PGF_{1 α} viste 40% av aktiviteten av autentisk naturlig PGF_{1 α} ved prøvning på glatt-muskelstimulerende aktivitet på rottemavefundur-preparatet. Den langsommere bevegende sone inneholdt racemisk 7-[3 α ,5 β -dihydroxy-2-(3-hydroxy-1-okten)-cyclopent-1 α -yl]-heptansyre (PGF_{1 β}).

Eksempel 3

Racemisk 7-[3 α ,5-dihydroxy-2 β -(3-hydroxy-1-okten)-cyclopent-1 α -yl]-heptansyre (VII, R₁ = H, R₂ = pentyl, R₃ og R₄ = H, C_nH_{2n} = hexamethylen.

En oppløsning inneholdende 20 mg 6-exo-(1-heptenyl)-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexan-2-heptansyre i 2 ml maursyre inneholdende 5 ekvivalenter bicarbonat (beregnet på heptansyren) ble avkjølt til 0°C. En ekvivalent mengde hydrogenperoxyd ble tilsatt og oppløsningen ble omrørt i 1 time under oppvarmning til 25°C. Blandingen ble så igjen avkjølt og derpå inndampet. 3 ml mettet vandig natriumbicarbonat ble tilsatt til residuet, og suspensjonen ble rystet i 45 minutter. Etter ekstraksjon med diethylether ble oppløsningen avkjølt til 50°C, syret til pH 3 med 1 N saltsyre og straks ekstrahert med flere porsjoner diethylether. De forenede ekstrakter ble vasket med små mengder vann og derpå tørret og inndampet hvorved man fikk 17 mg av en olje. Tynnskiktskromatografi av denne olje på silicagel inneholdende 3% sølvnitrat med ethylacetat-eddiksyre-methanol-trimethylpentan-vann (110:30:35:10:100) ga racemisk PGF_{1 α} , R_f 0,65. Dette produkt oppviste 40% av aktiviteten for naturlig optisk aktivt

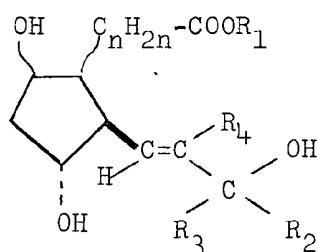
128532

14

PGF_{1α} ved biologisk bestemmelse ved prøvning på glattmuskelstimulerende aktivitet på rottemave-funduspreparat.

P a t e n t k r a v

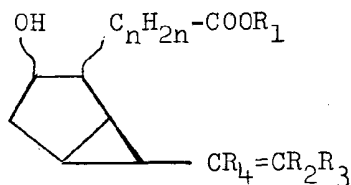
1. Fremgangsmåte ved fremstilling av analoger av prostaglandin F₁ av formelen:



V

hvor ~ betegner en α- eller en β-konfigurasjon for den tilbundne gruppe, R₁ er hydrogen, alkyl med 1 - 8 carbonatomer, cycloalkyl med 3 - 10 carbonatomer, aralkyl med 7 - 10 carbonatomer, fenyl som eventuelt er substituert med 1 - 3 kloratomer eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, R₂ er hydrogen eller alkyl med 1 - 8 carbonatomer, R₃ og R₄ er hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, og n er 1 - 8, og salter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f o r b i n d e l s e a v f o r m e l e n :



X

hvor R₁, R₂, R₃, R₄ og n er som ovenfor angitt, behandles med hydrogenperoxyd eller en organisk percarboxylsyre, i nærvær av en organisk syre med pK under 4.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at der som organisk syre anvendes
maursyre.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 - 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d at der også anvendes et alkalimetallsalt av den organiske
syre i reaksjonsblandingen.

Anførte publikasjoner: -