

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148538 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **3263/78**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 309/40**

(22) Indleveringsdag: **21 jul 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **23 jan 1979**

(44) Fremlagt: **29 jul 1985**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **22 jul 1977 US 818043**

(71) Ansøger: ***PFIZER INC.; New York, US.**

(72) Opfinder: **Donald Ernest *Kuhla; US, Jacob John *Plattner; US.**

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af
2,3-substituerede 4-pyroner**

LN 140530 D

Prostaglandin-antagonister er forbindelser, som selektivt hæmmer virkningen af prostaglandiner på deres virkningssted. Relativt få forbindelser er kendt, som er nyttige til dette formål, og de kendte hører hovedsagelig til tre kemisk ubeslægtede klasser, dibenzoxazepin-derivater, polyphlorethin-phosphater og 7-oxaprostaglandiner. Prostaglandin-antagonister er omtalt af Sanner, Arch. Intern. Med. 133, 133 (1974) og af Bennett, Advances in Drug Research, 8, 83 (1974).

Prostaglandiner er blevet knyttet til et antal sygdomme og uønskkelige tilstande. F.eks. kan en forøget fysiologisk tilstedeværelse af prostaglandiner knyttes til smerte, inflammation, diarré, habituelle uteruskontraktioner, hypertension, grøn stær, sickle-celleanæmi og

andre tilstande. Prostaglandin-antagonister kan anvendes til behandling og afhjælpning af sådanne uønskede tilstande ved hæmning af virkningen af de ansvarlige prostaglandiner på virkningsstedet.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte prostaglandinantagonister, som er 2,3-substituerede 4-pyroner med formlen I (se krav 1), hvor R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, R er valgt blandt hydrogen, methyl, ethyl og n-propyl, og n er et helt tal fra 1-4, eller farmaceutisk acceptable salte med baser af disse forbindelser, hvis R^1 er et hydrogenatom.

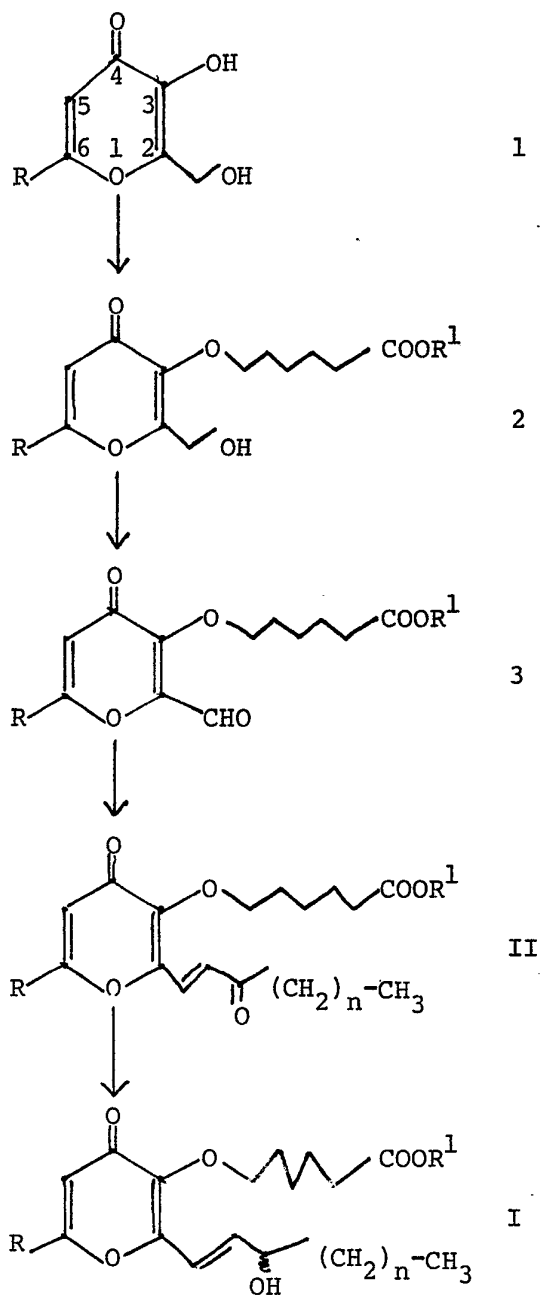
Fortrinsvis er R et hydrogenatom eller methyl. Særligt foretrukne er forbindelser, hvor R er et hydrogenatom, omfattende den forbindelse, hvor R^1 er en ethylgruppe, og n er 4. Af de foretrukne forbindelser, hvor R er en methylgruppe, foretrækkes særligt den forbindelse, hvor R^1 er en ethylgruppe, og n er 4.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen II (se krav 1), hvori R^1 , R og n har den ovenfor anførte betydning, reduceres med et alkalimetalltri-alkylborhydrid, natriumborhydrid eller zinkborhydrid, hvorpå en fremstillet forbindelse, hvori R^1 betegner hydrogen, om ønsket overføres i en tilsvarende forbindelse, hvori R^1 betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, eller i et farmaceutisk acceptabelt salt med en base.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen samt en mulig fremstillingsvej for udgangsforbindelsen II er vist i skema A. Når R er et hydrogenatom, er udgangsmaterialet 1 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-4-pyron, hvis fremstilling er beskrevet i U.S. patentskrift nr. 3.130.204; når R er en alkylgruppe, anvendes de tilsvarende 6-alkyl-substituerede forbindelser. Disse forbindelser er i og for sig kendte og kan let fremstilles ud fra analoge 6-(1-hydroxyalkyl)-substituerede 4-pyroner, som er beskrevet i U.S. patentskrift nr. 3.468.915 ved i og for sig kendte fremgangsmåder. Det nummerringssystem af 4-pyronringen, som er anvendt i beskrivelsen, er vist for forbindelse 1 i skema A. Omdannelsen af disse udgangsmaterialer til forbindelse 2 sker ved hjælp af reaktion med et tilsvarende 6-halogenhexanoat $X-(CH_2)_5-COOR^1$, hvor X er et halogenatom, og R^1

er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer. 6-Iodesteren foretrækkes til denne reaktion. Denne kan f.eks. passende fremstilles in situ ved anvendelse af 6-bromhexanoat og kalium- eller natriumiodid.

Skema A



hvor R , R^1 og n har den ovenfor anførte betydning.

Reaktionen til dannelse af forbindelse 2 udføres sædvanligvis i nærværelse af en base, såsom kalium- eller natriumhydroxid, i en alkohol-vand-opløsning. Fortrinsvis har den som opløsningsmiddel anvendte alkohol formelen R^1OH , hvor R^1 betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer. Reaktionen udføres ved temperaturer mellem $50^{\circ}C$ og $150^{\circ}C$, fortrinsvis ved tilbagesvalingstemperatur og fortrinsvis i en indifferent atmosfære, såsom nitrogen. Det ønskede mellemprodukt 2 kan isoleres ved fjernelse af alkohol-opløsningsmidlet. Hydroxymethylgruppen i 2-stillingen i forbindelsen 2 omdannes til formyl til dannelse af forbindelsen 3 ved reaktion med mangandioxid eller andet passende reagens til oxydering af allylalkoholer. Reaktionen med mangandioxid udføres ved temperaturer fra ca. $-20^{\circ}C$ til ca. $50^{\circ}C$, fortrinsvis ved stuetemperatur, i et organisk opløsningsmiddel, såsom acetone, chloroform, acetonitril eller methylenchlorid. Reaktions tiden vil afhænge af den anvendte temperatur, men vil sædvanligvis være fra ca. 30 min. til ca. 4 timer. Andre passende oxidationsmidler er kendte, f.eks. de af Pfitzner og Moffatt, J.A.C.S. 85, 3027 (1963) beskrevne og disse kan anvendes til fremstilling af mellemprodukterne 3, som kan benyttes til fremstilling af prostaglandin-antagonisterne ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Aldehydet 3 kan renses og isoleres om ønsket ved fjernelse af overskydende opløsningsmiddel og omkrystallisation eller ved kromatografi. Aldehydet 3 bringes så til reaktion med et ketophosphonat, sædvanligvis fremstillet ved kondensation mellem en tilsvarende ester og et dialkylmethylphosphonat, se Corey et al, J.A.C.S. 90, 3247 (1968). Det specielle ketophosphonat, der anvendes, vil afhænge af længden af den sidekæde, som ønskes i 2-stillingen i pyronringen. Reaktionen mellem aldehydet 3 og ketophosphatet udføres sædvanligvis i et indifferent organisk opløsningsmiddel, normalt en ether, såsom tetrahydrofuran eller 1,2-dimethoxyethan, i nærværelse af et alkalimetallhydrid, fortrinsvis natriumhydrid eller n-butyllithium.

Reaktionen gennemføres fortrinsvis ved stuetemperatur. Forbindelsen II bringes så til reaktion med et reduktionsmiddel til omdannelse af ketogruppen i den 2-substituerede sidekæde til en hydroxylgruppe,

hvorved dannes de ønskede prostaglandin-antagonister med formelen I. Dette kan udføres ved anvendelse af et alkalimetalltrialkylborhydrid, såsom kalium-, natrium- eller lithiumtrialkylborhydrid, hvor hver alkylgruppe har 1-4 carbonatomer. Et foretrukket reagens er lithium-triethylborhydrid. Reaktionen gennemføres f.eks. i et indifferent organisk opløsningsmiddel, sædvanligvis en ether, såsom tetrahydrofuran, diethylether eller 1,2-dimethoxyethan, ved en temperatur under ca. -10°C , fortrinsvis mellem ca. -50°C og ca. -90°C . Reaktionen kan også udføres med zinkborhydrid ved temperaturer mellem ca. 10°C og ca. 50°C , fortrinsvis ved stuetemperatur, i et organisk opløsningsmiddel, sædvanligvis en ether, såsom tetrahydrofuran, diethylether eller 1,2-dimethoxyethan. Reduktionen kan også gennemføres med natriumborhydrid i en alkylalkohol med fra 1-4 carbonatomer, fortrinsvis ethanol eller methanol, ved temperaturer fra ca. -10°C til ca. -30°C .

Forbindelser med formelen I, hvor R^1 er en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer kan om ønsket fremstilles ud fra de tilsvarende forbindelser, hvor R^1 er et hydrogenatom, ved i teknikken kendte fremgangsmåder til omdannelse af en syre til en ester. Således kan f.eks. en forbindelse med formelen I, hvor R^1 er et hydrogenatom bringes til reaktion med en tilsvarende diazoalkan eller med en tilsvarende alkylalkohol i nærværelse af en syre, såsom saltsyre, p-toluensulfonsyre, sulfonisk ionbytterharpiks og lignende.

Opfindelsen angår også fremstilling af farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne med formelen I, hvor R^1 er et hydrogenatom. Disse salte kan fremstilles ved reaktion mellem disse syrer og tilsvarende uorganiske eller organiske baser. Saltene har samme prostaglandin-antagonistvirkning som udgangssyrerne, når de indgives et dyr. Passende farmaceutisk acceptable kationer er afledt af alkalimetaller, f.eks. natrium, lithium eller kalium, eller af jordalkalimetaller, såsom mangan eller calcium. Andre farmaceutisk acceptable metalioner kan imidlertid anvendes. Passende salte omfatter også ammonium-, kvaternære ammonium- eller aminkationer. Eksempler på egnede farmaceutisk acceptable kvaternære ammoniumkationer omfatter tetramethylammonium, tetraethylammonium og lignende. Eksempler på farmaceutisk acceptable aminkationer omfatter kationer afledt fra primære, sekundære eller tertiære aminer, såsom methylamin, dimethylamin, trimethylamin, ethylamin eller dibutylamin. Mange andre passende farmaceutisk acceptable kationer vil

være velkendte for de sagkyndige.

Forbindelserne med formel I er nyttige farmakologiske og terapeutiske midler. Specielt kan de anvendes til antagonisering af virkningen af prostaglandiner af PGE_2 -typen og således anvendes til behandling eller lindring af uønskede tilstande eller sygdomme, som er forbundet med en unormal fysiologisk frembringelse af sådanne prostaglandiner i dyr. Sådanne tilstande omfatter habituel abort, diarré, knogleresorption, sickle-celleanæmi, grøn stær, feber, inflammation og smerte, se Sanner, Arch. Int. Med. 133, 133 (1974). De hidtil ukendte forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen kan anvendes i en mængde forskellige farmaceutiske præparater, som indeholder forbindelsen eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, og kan administreres af flere forskellige veje, f.eks. oralt, parenteralt og topisk. Forbindelserne kan også administreres i præparater med langsom frigørelse eller lang virkning.

Den nødvendige dosis varierer afhængig af indgivelsesmetoden og arten af dyr, som skal behandles, og det specielt ønskede resultat. En læge vil i hvert tilfælde kunne bestemme den særlige dosis, som er bedst egnet for den enkelte patient. Administreret parenteralt kan forbindelserne med formelen I anvendes i sterile opløsninger i doser på ca. 0,2 til 20 mg/kg legemsvægt af det individ, som skal behandles. Administreret oralt kan forbindelserne indgives i form af tabletter eller kapsler i doser på ca. 2 til 200 mg/kg/dag.

Til fremstilling af de i det foregående nævnte doseringsformer eller andre mulige former kan anvendes forskellige indifferente fortyndingsmidler eller bærerstoffer. Sådanne stoffer omfatter f.eks. vand, ethanol, gelatiner, lactose, stivelse, magnesiumstearat, talkum, vegetabiliske olier, benzylalkoholer, gummier, polyalkylenglycoler, vaseline, kolesterol og andre kendte præparatbærerstoffer. Om ønsket kan disse farmaceutiske præparater indeholde hjælpestoffer, såsom konserveringsmidler, fugtningsmidler, bindemidler, stabiliseringsmidler, aromastoffer, belægningsmidler eller andre terapeutiske bestanddele, såsom antibiotika.

Prostaglandin-antagonistvirkningen af 4-pyronderivaterne med formelen I kan vises ved farmakologiske prøver. En passende prøve til dette formål er baseret på forøgelse af cyclisk AMP (adenosin-3',5'-monophosphat) i vævet p.gr.a. adeny-

cyclase, som stimuleres af virkningen af prostaglandiner af PGE_2 -typen. Eksemplet på en sådan prøve, der anvendes til bestemmelse af antagonist-virkningen af forbindelserne med **formlen I**, er som følger. En BC 57/BL (Jackson Laboratories) mus dræbes, og thymuskirtlen fjernes og findeles til opnåelse af thymusceller, som suspenderes i et dyrkningsmedium. Nedbrydelsen af c-AMP blokeres ved tilsætning af 4-(3-butoxy-4-methoxybenzyl)-2-imidazolidinon (Hoffman-LaRoche, Ro 20-1724), som er en c-AMP phosphodiesterase-hæmmer. En afmålt dosis af prøveforbindelsen tilsættes suspensionen af celler, og suspensionen inkuberes ved ca. 30°C i 10 min. En afmålt dosis PGE_2 sættes til suspensionen, som så yderligere inkuberes i 30 minutter. Cellerne centrifugeres så, vaskes og c-AMP ekstraheres med ethanol. Ethanolekstrakten inddampes til tørhed, genopløses i en pufferopløsning, og c-AMP mængden bestemmes ved hjælp af radioimmunoafprøvning, se Zimmerman et al, Anal. Biochem. **71**, 79 (1976) og Steiner et al, J. Biol. Chem. **247**, 1106 (1972). Sammenligning af forøgelsen af c-AMP mængden frembragt ved hjælp af PGE_2 alene og ved hjælp af PGE_2 sammen med prøveforbindelsen muliggør bestemmelse af antagonistvirkningen.

Et eksempel på resultater af denne prøve er de med forbindelsen 2-(3-hydroxy-trans-1-octenyl)-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron opnåede. Begyndelsesniveauet af c-AMP i cellekulturen blev målt til $1,9 \pm 0,7$ picomol c-AMP/ 10^7 celler. Inkubering med 10^{-5} M PGE_2 alene forøgede niveauet til 88 ± 7 picomol c-AMP/ 10^7 celler. Når cellerne blev inkuberet i 10 minutter med 7×10^{-5} M af prøveforbindelsen blev c-AMP niveauet målt til $2 \pm 0,1$ picomol c-AMP/ 10^7 celler. Efter inkubering i 30 minutter med 10^{-5} M PGE_2 var det målte niveau 51 ± 5 picomol c-AMP/ 10^7 celler. Ved et andet forsøg blev c-AMP niveauet efter 10 minutter inkubation med 7×10^{-6} mol af prøveforbindelsen målt til $1,4 \pm 0,2$ picomol c-AMP/ 10^7 celler. Efter 30 minutters inkubation med 10^{-5} M PGE_2 blev c-AMP niveauet målt til 69 ± 8 picomol c-AMP/ 10^7 celler. Under samme prøvebetin- gelser forårsagede 5×10^{-5} M af et kendt dibenzoxazepinderivat

(Sanner, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., **180**, 46 (1969)

30% hæmning af c-AMP akkumuleringen, og Fried-forbindelsen 7-oxa-13-prostynsyre (Fried et al, Ann. New York Acad. Sci., **180**, 38 (1971)) i en koncentration på 10^{-4} M forårsagede 45% hæmning af akkumuleringen af c-AMP med PGE_2 . Begge disse forbindelser er kendte som prostaglandin-antagonister.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af følgende eksempler. Med mindre andet er angivet, er alle temperaturer i eksemplerne målt i °C.

Eksempel 1

Fremstilling af 2-hydroxymethyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron.

Til en opløsning af 2,75 g (0,042 mol) kaliumhydroxid i 38 ml ethanol og 10 ml vand blev sat 5,93 g (0,042 mol) 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-4-pyron, og den resulterende blanding blev opvarmet til 50°. 12,4 g (0,046 mol) ethyl-6-iodhexanoat blev tilsat, og den resulterende klare opløsning blev opvarmet under tilbagesvaling i 7 timer under en nitrogenatmosfære. Fjernelse af ethanol under formindsket tryk efterlod en rest, som blev opløst i methylenchlorid. Den organiske opløsning blev vasket successivt med vandig NaHCO₃ og mættet saltvand, blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet til en viskos olie. Dette materiale blev chromatograferet på silica gel, idet der blev elueret med ethylacetat, hvorved man fik 6,34 g (54%) af et olieagtigt produkt, 2-hydroxymethyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron: NMR (CDCl₃): δ 1,22 (3H, t, J = 7Hz), 2,30 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,63 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 6 Hz).

Fremstilling af 2-formyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron.

Til en opløsning af 6,35 g (0,022 mol) 2-hydroxymethyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron i 250 ml acetone blev sat 12 g aktiveret mangandioxid. Den resulterende suspension blev omrørt i 3 timer, hvorefter blandingen blev filtreret, og filtratet inddampet til dannelse af en olie. Olien blev behandlet med hexan/ether til dannelse af det krystallinske aldehyd 2-formyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron i en mængde på 4,1 g (65%), smp. 32-34,5°.

Analyse: beregnet for C₁₄H₁₈O₆: C 59,56, H 6,42.

Fundet: C 59,16, H 6,37.

Fremstilling af 2-(3-oxo-trans-1-octenyl)-3-(5-carboethoxypentyl-oxy)-4-pyron.

Til en opløsning under nitrogen af 0,224 g (4,7 mmol) natriumhydrid (50% dispersion i mineralolie) i 15 ml tør THF blev dråbevis sat 1,32 g (5,95 mmol) dimethyl(2-oxoheptyl)-phosphonat. Den hetero-

gene blanding blev omrørt i 1,0 time, hvorpå en opløsning af 1,2 g (4,25 mmol) 2-formyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron i 5 ml THF blev tilsat. Blandingen blev omrørt i 15 minutter og derpå neutraliseret til pH ca. 7 med iseddikesyre. Den neutraliserede opløsning blev koncentreret ved rotationsinddampning, og resten opløst i methylenchlorid. Den organiske opløsning blev vasket med mættet saltopløsning og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet efterlod en olie, som blev rensat ved chromatografi på silica gel ved anvendelse af ether som elueringsmiddel. Koncentration af fraktioner indeholdende produktet gav 1,16 g (73%) af den rene enon 2-(3-oxo-trans-1-octenyl)-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron som en olie. NMR (CDCl_3): δ 0,88 (3H, t, J = 5 Hz); 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 2,26 (2H, t, J = 6,5 Hz); 2,60 (2H, t, J = 6,5 Hz); 3,85 - 4,31 (4H, m).

Fremstilling af 2-[(3RS)-3-hydroxy-trans-1-octenyl]-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron.

Til en opløsning, afkølet under nitrogen til -78°C , af 0,200 g (0,53 mmol) 2-(3-oxo-trans-1-octenyl)-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron i 2 ml tetrahydrofuran blev dråbevis sat 0,53 ml (0,53 mmol) lithiumtriethylborhydrid, idet den indre temperatur blev holdt ved -70° til -75° . Efter omrøring i yderligere 30 minutter blev den kolde reaktionsblanding tilsat 0,5 ml 40% vandig eddikesyre derpå delvis koncentreret under formindsket tryk. Resten blev opløst i ethylenchlorid og vasket successivt med vandig natriumhydrogencarbonat og saltopløsning. Den organiske opløsning blev tørret over magnesiumsulfat og indampet til dannelsen af en olie. Chromatografisk rensning på silica gel under eluering med ether gav 0,131 g (65%) 2-[(3RS)-3-hydroxy-trans-1-octenyl]-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron. NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 0,90 (3H, t, J = 4,5 Hz), 2,33 (2H, t, J = 6 Hz), 4,13 (4H, m), 4,35 (1H, m).

Eksempel 2

Fremstilling af 2-hydroxymethyl-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron.

Til en opløsning af 2,00 g (0,0304 mol) kaliumhydroxid i 33 ml ethanol og 5 ml vand blev sat 4,75 g (0,0304 mol) 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-methyl-4-pyron, og den resulterende blanding blev

opvarmet til 50°. 7,8 g (0,029 mol) ethyl-6-iodhexanoat blev tilsat, og den resulterende klare opløsning opvarmet under tilbagesvaling i 7 timer under en nitrogenatmosfære. Fjernelse af ethanol under formindsket tryk gav en rest, der blev opløst i methylenchlorid. Den organiske opløsning blev vasket successivt med vandig NaHCO₃ og mættet saltvand, blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet til dannelse af en viskos olie. Materialet blev så chromatograferet på silicagel under eluering med ethylacetat til dannelse af 5,4 g (60%) af et olieagtigt produkt 2-hydroxymethyl-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron. NMR (CDCl₃): δ 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 2,26 (3H, s), 4,61 (2H, m), 6,17 (1H, s).

Fremstilling af 2-formyl-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron.

Til en opløsning af 4,25 g 2-hydroxymethyl-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron i 110 ml acetonitril blev sat 12 g aktivret mangandioxid. Den resulterende suspension blev omrørt i 3 timer, hvorefter blandingen blev filtreret, og filtratet inddampet til en olie 2-formyl-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron, vægt 4,0 g (94%). NMR (CDCl₃): δ 1,23 (3H, t, J = Hz), 2,36 (3H, s), 6,32 (1H, s).

Fremstilling af 2-(3-oxo-trans-1-octenyl)-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron.

Til en opløsning under nitrogen af 0,561 g (11,6 mmol) af natriumhydrid (50%'s dispersion i mineralolie) i 20 ml tør THF blev dråbevis sat 3,07 g (13,8 mmol) dimethyl(2-oxoheptyl)-phosphat. Den heterogene blanding blev omrørt i 1,0 time, hvorpå en opløsning af 3,15 g (10,6 mmol) 2-formyl-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron i 10 ml THF blev tilsat. Blandingen blev omrørt i 15 minutter og derpå neutraliseret til pH ca. 7 med iseddikesyre. Den neutraliserede opløsning blev inddampet ved rotationsinddampning og resten opløst i methylenchlorid. Den organiske opløsning blev vasket med mættet saltopløsning og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet efterlod en olie, som blev rensat ved chromatografi på silicagel ved anvendelse af ether som elueringsmiddel. Koncentrering af fraktioner indeholdende produktet gav 3,1 g (75%) rent produkt 2-(3-oxo-trans-1-octenyl)-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron i form af en olie. NMR (CDCl₃): δ 0,88

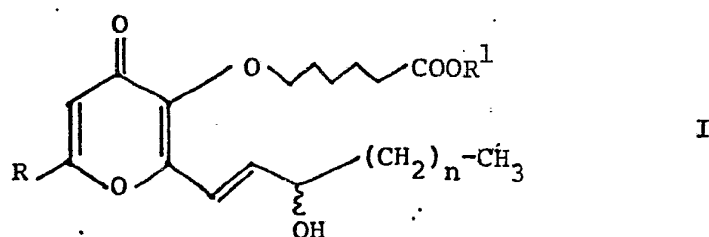
(3H, t, J = 5 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,0 Hz).

Fremstilling af 2-[(3RS)-3-hydroxy-trans-1-octenyl]-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron.

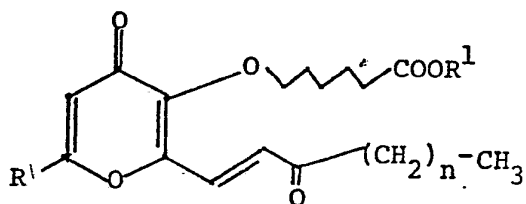
Til en opløsning afkølet under nitrogen til -78° af 1,8 g (4,6 mmol) 2-(3-oxo-trans-1-octenyl)-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyl-oxy)-4-pyron i 20 ml tetrahydrofuran blev dråbevis sat 30 ml (4,6 mmol) lithiumtriethylborhydrid, idet den indre temperatur blev holdt ved -70° til -75° . Efter omrøring i yderligere 30 minutter blev der til den kolde reaktionsblanding sat 3,0 ml 40%'s vandig eddikesyre, hvorpå der blev delvis inddampet, under formindsket tryk. Resten blev opløst i methylenchlorid og vasket successivt med vandig natriumhydrogencarbonat og saltopløsning. Den organiske opløsning blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet til dannelse af en olie. Chromatografisk rensning på silicagel under eluering med ether gav 0,5 g (26%) 2-[(3RS)-3-hydroxy-trans-1-octenyl]-6-methyl-3-(5-carboethoxypentyloxy)-4-pyron. NMR (CDCl_3 , 100 M Hz): δ 0,90 (3H, t, J = 4,5 Hz), 2,33 (3H, s).

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2,3-substituerede 4-pyroner med formlen I



hvor R^1 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, R betegner hydrogen, methyl, ethyl eller n-propyl, og n er et helt tal fra 1-4, eller farmaceutisk acceptable salte med baser af de forbindelser, hvor R^1 betegner et hydrogenatom, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen II



II

hvor R^1 , R og n har den ovenfor anførte betydning, reduceres med et alkalimetalltrialkylborhydrid, natriumborhydrid eller zinkborhydrid, hvorpå en fremstillet forbindelse, hvor R^1 betegner hydro- gen, om ønsket overføres i en tilsvarende forbindelse, hvor R^1 betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, eller i et farmaceutisk acceptabelt salt med en base.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at alkalimetalltrialkylborhydridet er lithiumtriethylborhydrid.

Fremdragne publikationer:
