

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **150476 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0922/81

(51) Int.Cl.: **C 07 C 177/00**

(22) Indleveringsdag: 27 feb 1981

(24) Løbedag: 29 aug 1975

(41) Alm. tilgængelig: 27 feb 1981

(44) Fremlagt: 09 mar 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 3909/75

(30) Prioritet: 25 sep 1974 IT 27654/74

(71) Ansøger: *FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.; Via Carlo Imbonati 24, I-20159 Milano, IT.

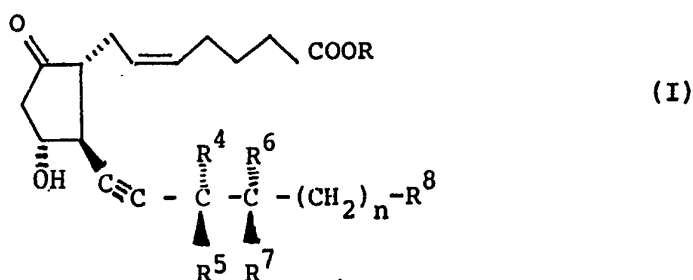
(72) Opfinder: Carmelo *Gandolfi; IT, Renato *Pellegata; IT, Roberto *Ceserani; IT, Maria M. *Usardi; IT.

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive eller racemiske 13,14-dehydro-PGE-derivater**

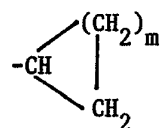
DA 150476 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte optisk aktive eller racemiske 13,14-dehydro-PGE-derivater med den almene formel (I)



hvor

R betegner et hydrogenatom, en C_1 - C_{12} alkylgruppe eller en kation af en farmaceutisk anvendelig base, den ene af R^4 og R^5 er hydroxy og den anden hydrogen, R^6 og R^7 uafhængigt af hinanden er hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, n er nul, 1, 2, eller 3, og R^8 er et radikal

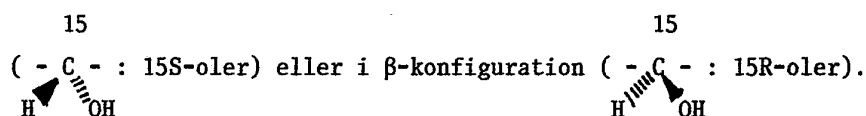


hvor m betegner 3, 4 eller 5, eller R^8 betegner 4-t.butyl-cyclohexyl.

Dobbeltbindingen i 5(6)-stillingen er en cis-dobbeltbinding.

I formlerne i den foreliggende beskrivelse indikerer de brudte streger (---), at substituenterne er i α -konfiguration, dvs. under ringens eller kædens plan, mens de tykke sorte streger (—) indikerer, at substituenterne er i β -konfiguration, dvs. over ringens eller kædens plan; bølgelinien (~~~~) indikerer, at grupperne kan være enten i α -konfiguration, dvs. under ringens plan, eller i β -konfiguration, dvs. over ringens plan.

Som det fremgår af formel (I), kan hydroxygruppen, der er bundet til carbonatomet i 15-stillingen, enten være i α -konfiguration



Når der på carbonatomet i 16-stillingen kun er én C_{1-4} alkylgruppe, kan denne substituent enten være 16S-alkyl (α -konfiguration) eller 16R-alkyl (β -konfiguration) eller 16(S,R)-alkyl, dvs. blandingen af de to 16S-og 16R-diastereoisomere.

Alkylgrupperne kan være forgrenede eller ligekædede grupper. Når R betegner en C_{1-12} alkylgruppe, er det fortrinsvis en methyl-, ethyl- eller heptylgruppe; n er fortrinsvis 1.

Når R^6 og/eller R^7 betegner C_{1-4} alkyl, er alkylgruppen fortrinsvis methyl.

Når R^8 betegner 4-t.butyl-cyclohexyl, kan denne gruppe være enten et endo- eller et hexo-radikal.

Eksempler på kationer af farmaceutisk anvendelige baser er enten metal-kationer såsom natrium, kalium, calcium og aluminium eller organiske amin-kationer såsom trialkylaminer.

Nor-forbindelserne er sådanne, hvori n er 3; dinor-forbindelserne er sådanne, hvori n er 2; trinor-forbindelserne er sådanne, hvori n er 1, og tetranor-forbindelserne sådanne, hvori n er nul.

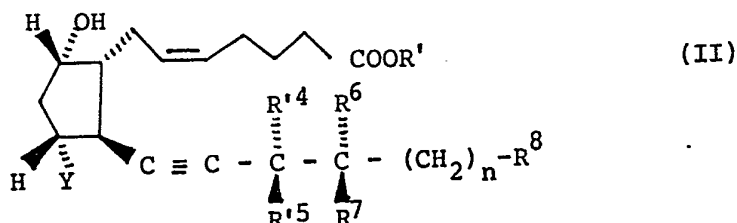
Eksempler på foretrukne forbindelser, som fremstilles ifølge opfindelsen, er følgende:

5c-9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-20,19,18-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre;

5c-9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-20,19,18-trinor-17-cyclohexyl-16S-methyl-prost-5-en-13-ynsyre;

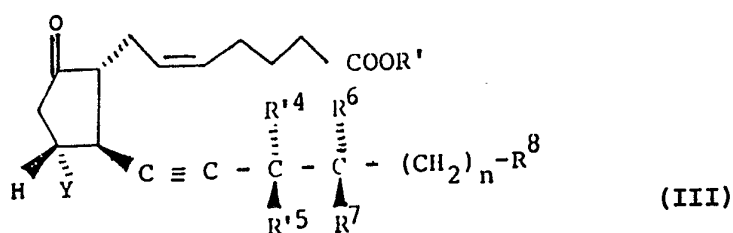
5c-9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-20,19,18-trinor-17-cyclohexyl-16R-methyl-prost-5-en-13-ynsyre.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er karakteriseret ved, at man oxiderer en optisk aktiv forbindelse, eller en racemisk blanding af forbindelser, med den almene formel (II)



hvor

R' betegner hydrogen eller (C_1-C_{12}) alkyl, R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning, Y betegner etherificeret hydroxy, og den ene af R'^4 og R'^5 betegner etherificeret hydroxy, medens den anden betegner hydrogen, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (III)



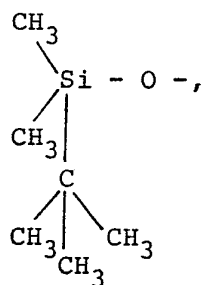
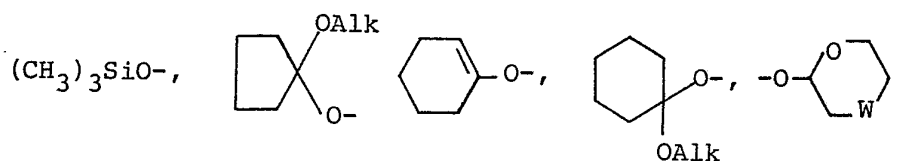
hvor

R' , Y , R'^4 , R'^5 , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor angivne betydning, hvilken forbindelse dernæst deetherificeres i 11- og 15-stillingerne, hvorpå man, om ønsket, omsætter en fremstillet forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner et hydrogenatom, med en farmaceutisk acceptabel base til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R er en kation af en farmaceutisk acceptabel base, eller esterificerer en fremstillet forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner et hydrogenatom, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner C_1-C_{12} alkyl, eller hydrolyserer en fremstillet forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner C_1-C_{12} alkyl, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner et hydrogenatom.

Hydrolysen af en forbindelse med formel (I), hvor R betegner C_1-C_{12} alkyl, til opnåelse af en forbindelse med formel (I), hvor R betegner hydrogen, kan eventuelt udføres ad enzymatisk vej, f.eks. under anvendelse af en gær-esterase.

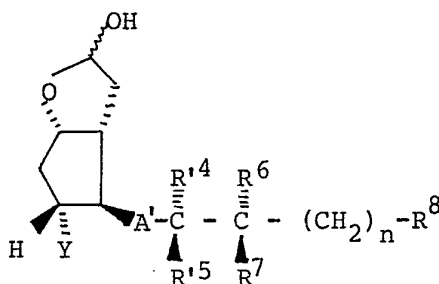
De etherificerede hydroxygrupper (dvs. ethergrupper) skal kunne omdannes til hydroxygrupper under milde reaktionsbetingelser, fx. sur hydrolyse. Eksempler er acetalethere, enolethere og silylethere.

De foretrukne grupper er følgende



hvor W betegner -O- eller -CH₂-, og Alk er en lavere alkylgruppe.

Udgangsforbindelserne (II) kan fremstilles ved, at man omsætter en optisk aktiv forbindelse eller en racemisk blanding af forbindelser med den almene formel (IV)



hvor A' i lactolen med formel (IV) kan være -C≡C- eller -CH=C-^X, hvor X betegner brom, chlor eller iod, og hvor Y, R'⁴, R'⁵, R'⁶, R'⁷, R'⁸ og n har den ovenfor angivne betydning, med et Wittig-reagens, som indeholder en gruppe med formelen -(CH₂)₄-COOR', hvor R' har den ovenfor angivne betydning. Når A' i lactolen med formel (IV) er

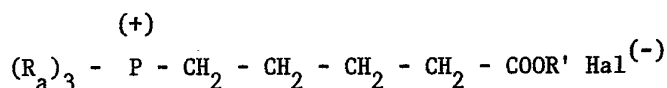
-CH=C-^X, hvor X betegner chlor, er det nødvendigt at forlænge reaktionstiden op til ti timer ved f.eks. at anvende 1,5 til 2,5 mol Wittig-reagens pr. mol lactol; såfremt man ønsker kortere reaktions-

tider, er det nødvendigt at anvende et stort overskud af Wittig-reagens (mindst 5 mol Wittig-reagens pr. mol lactol for reaktionstider på ca. 30 minutter).

Når A' i lactolen med formel (IV) er $\begin{array}{c} \text{X} \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$, hvori X betegner brom, chlor eller iod, kan hydrogenatomet, der er bundet til carbonatomet i 13-stillingen, og halogenatomet, der er bundet til carbonatomet i 14-stillingen, være enten i trans-stilling (geometriske trans-isomere) eller i cis-stilling (geometriske cis-isomere). De er fortrinsvis i trans-stilling.

Wittig-reaktionen udføres under de betingelser, der almindeligvis følges ved reaktioner af denne art, dvs. i et organisk opløsningsmiddel, fx. diethylether, hexan, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, dimethylformamid eller hexamethylphosphoramid, i nærværelse af en base, fortrinsvis natriumhydrid og kalium-tert.butoxid, ved en temperatur af reaktionsblandingen på 0°C til tilbagesvalings-temperatur, fortrinsvis ved stuetemperatur eller derunder.

Udtrykket "Wittig-reagens" omfatter forbindelser med den almene formel



hvori R_a betegner aryl eller alkyl, Hal er brom eller chlor, og R' er hydrogen eller C_{1-12} alkyl. Når R_a er alkyl, er det fortrinsvis ethyl.

Fremstillingen af Wittig-reagenset er udførligt beskrevet af Tripett i Quart. Rev., 1963, XVII, nr. 4, 406.

Det er indlysende, at af økonomiske grunde er A' i lactolen med

formel (IV) fortrinsvis $\begin{array}{c} \text{X} \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$, hvori X fortrinsvis er brom eller iod, da både tripelbindingsdannelsen og alkyleringen med Wittig-reagenset finder sted på samme tid, i kun ét trin.

Når A' i lactolen med formel (IV) er $\begin{array}{c} \text{X} \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$, hvori X er brom, chlor eller iod, sker dehydrohalogeneringen under reaktionen med Wittig-reagenset lige nemt, hvadenten hydrogenatomet, der er bundet til carbonatomet i 13-stillingen, og halogenatomet, der er bundet

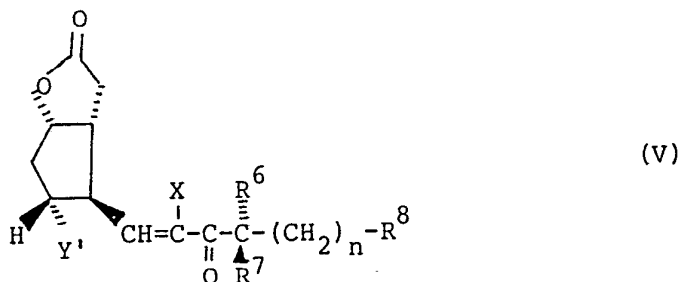
til carbonatomet i 14-stillingen, er i trans-stilling, eller om de er i cis-stilling.

Deetherificeringsreaktionen udføres under mild sur hydrolyse, fx. med mono- eller polycarboxylsyre, fx. myre-, eddike-, oxal-, citron- eller vinsyre, og i et opløsningsmiddel, fx. vand, acetone, tetrahydrofuran, dimethoxyethan eller lavere alifatiske alkoholer.

Fortrinsvis anvendes 0,1 N til 0,25 N polycarboxylsyre (fx. oxalsyre eller citronsyre) i nærværelse af et passende lavtkogende samopløsningsmiddel, som er blandbart med vand, og som nemt kan fjernes i vakuum ved afslutningen af reaktionen.

Oxidationen af 9 α -hydroxygruppen til opnåelse af en oxogruppe kan f.eks. udføres med Jones-reagens.

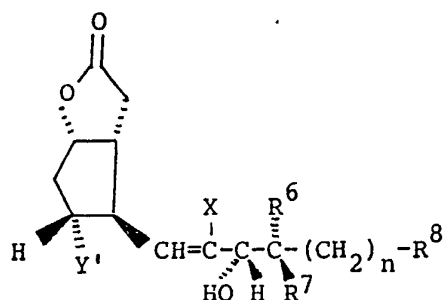
Lactolen med formel (IV) kan fremstilles ved en flertrinsproces, idet man som udgangsmateriale anvender en optisk aktiv eller racemisk lacton med formel (V)



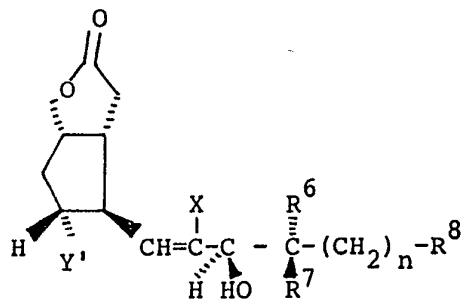
hvor Y' betegner hydroxy, acyloxy eller etherificeret hydroxy, X, R⁶, R⁷, R⁸ og n har den ovenfor anførte betydning, og hvori hydrogenatomet, der er bundet til carbonatomet i 13-stillingen, og halogenatomet, der er bundet til carbonatomet i 14-stillingen (prostaglandin-nummerering) enten kan være i trans-stilling eller i cis-stilling.

Flertrinsprocessen til fremstilling af forbindelsen med den almene formel (IV) omfatter, idet man går ud fra lactonen med formel (V), følgende trin:

a) Reduktionen af 15-oxogruppen (prostaglandin-nummerering) i lactonen med formel (V) til opnåelse af en blanding af 15S- og 15R-oler, som har følgende formler (VIA) og (VIB):

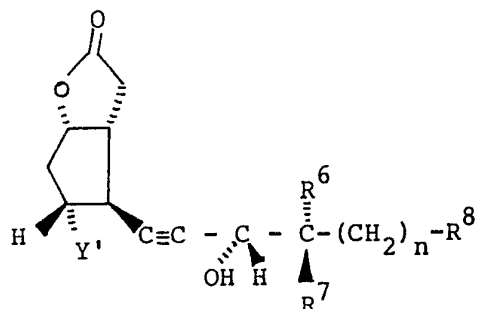


(VIa) (15S-ol)



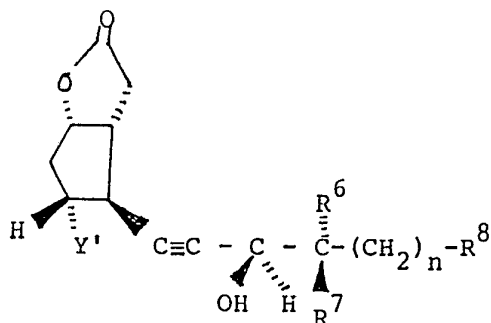
(VIb) (15R-ol)

hvor Y' , X , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning, efterfulgt af fraskillelse af 15S-olen fra 15R-olen og om ønsket af dehydrohalogenering af de fraskilte alkoholer til opnåelse af en forbindelse med formel (VIIa):



(VIIa)

eller en forbindelse med formel (VIIb):



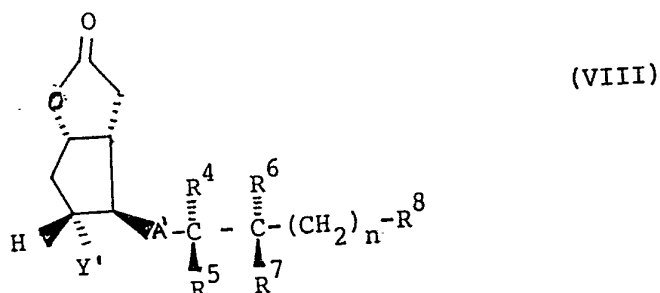
(VIIb)

hvor Y' , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning. Om ønsket kan reduktionen følge efter dehydrohalogeneringen. Reduktionen af 15-oxogruppen kan på passende måde udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom acetone, diethylether, dimethoxyethan, dioxan eller benzen eller blandinger heraf, og under anvendelse af fx. metal-borhydrider, i særdeleshed natrium-borhydrid, lithium-borhydrid, zink-borhydrid og natriumtrimethoxyborhydrid.

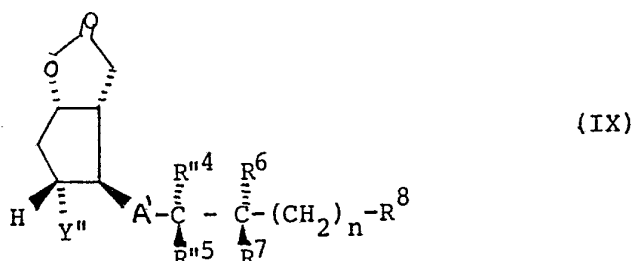
Fraskillelsen af 15S-olen fra 15R-olen kan udføres ved kromatografi, fx. silicagel-kromatografi, eller ved fraktioneret krystallisation. Dehydrohalogeneringen kan udføres i et opløsningsmiddel, der fortrinsvis er udvalgt fra gruppen bestående af dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethylphosphoramid, i nærværelse af en base, som fx. kan være et

alkalimetalamid, kalium tert.butylat eller anionen $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-O}^-$ (-).

b) Omdannelse af en forbindelse med formlen (VIII):



hvor Y' , R^6 , R^7 , R^8 , A' og n har den ovenfor anførte betydning, og den ene af R^4 og R^5 betegner et hydrogenatom og den anden en hydroxygruppe, til en forbindelse med formlen (IX):



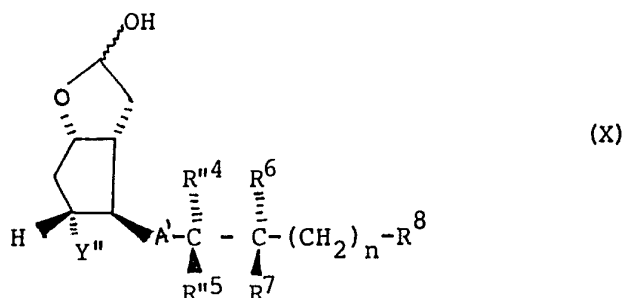
hvor A' , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning, Y'' betegner etherificeret hydroxy og den ene af $R''4$ og $R''5$ er etherificeret hydroxy og den anden er et hydrogenatom.

Inden etherificeringen af forbindelsen med formel (VIII) til opnåelse af en forbindelse med formel (IX) foretages der, når Y' i forbindelsen med formel (VIII) betegner en acyloxygruppe, en hydrolyse, fx. ved mild behandling med et alkali, til opnåelse af en forbindelse med formel (VIII), hvor Y' betegner en hydroxygruppe.

Etherificeringen udføres fortrinsvis med en vinylether med formlen , hvor W betegner $-O-$ eller $-\text{CH}_2-$, i nærværelse

af katalytiske mængder af fx. phosphoroxychlorid, p-toluensulfonsyre eller benzensulfonsyre, eller med en silylether, fx. ved at omsætte en trisubstitueret chlorsilan i nærværelse af en acceptorbaser (fx. en trialkylamin) af det dannede hydrogenhalogenid, eller med en enoether, fx. ved reaktion i nærværelse af en sur katalysator med en 1,1-dialkoxy-cyclopentan eller cyclohexan ved tilbagesvalingstemperatur i et inert opløsningsmiddel, og ved at destillere den dannede alkohol til opnåelse af blandede dialkoxyethere eller enoethere, afhængigt af den anvendte mængde katalysator eller af opvarmningstiden.

c) Reduktionen af forbindelsen med formel (IX) til opnåelse af et lactolderivat med formelen (X):

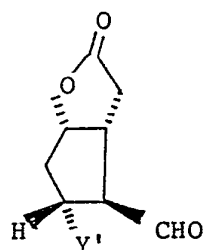


hvor Y'' , A' , R''^4 , R''^5 , R''^6 , R''^7 , R''^8 og n har den ovenfor anførte betydning.

Reduktionen kan udføres ved behandling med diisobutylaluminiumhydrid eller natrium bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid i et inert opløsningsmiddel, såsom fx. toluen, n-heptan, n-hexan eller benzen eller blandinger heraf, ved under 30°C .

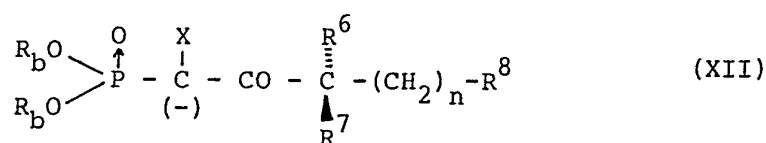
Alle de forbindelser, der er nævnt under punkterne a) til c), kan være enten optisk aktive forbindelser eller racemiske blandinger deraf.

Lactonen med formel (V) kan fremstilles i kun ét trin ved reaktion af et aldehyd med formelen (XI):



(XI)

hvori Y' har den ovenfor anførte betydning, med et halogenphosphonat med formlen (XII):



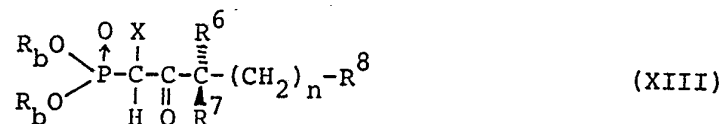
hvori R_b betegner lavere alkyl og X, R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning.

Reaktonen kan på passende måde udføres i et opløsningsmiddel, som fortrinsvis er tør benzen, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid eller blandinger heraf, og under anvendelse af en suspension af 1,1-1,2 molækvivalent af halogenphosphonatcarbanionen.

Når Y' i aldehydet med formel (XI) er en acyloxygruppe, kan det fx. være acetoxy, propionyloxy, benzyloxy eller p-phenyl-benzyloxy. Når Y' er etherificeret hydroxy, kan det fx. være en af de ovenfor nævnte etheriske beskyttende grupper.

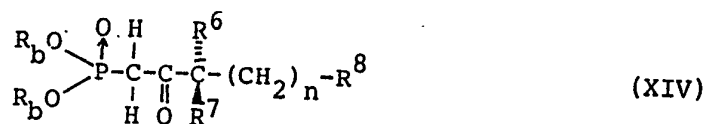
Aldehydet med formel (XI) kan fremstilles i det væsentlige som beskrevet af E.J. Corey et al., Ann. of New York Acad. of Sciences, 180, 24 (1971).

Halogenphosphonatcarbanionen med formel (XII) kan fremstilles ved at omsætte et halogenphosphonat med formlen (XIII):



hvori R_b , X, R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning, med en ækvivalent af en base, der fortrinsvis er udvalgt fra gruppen bestående af natriumhydrid, lithiumhydrid, calciumhydrid, et alkyl-lithiumderivat og anionen $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-CH}_2^{(-)}$.

Halogenphosphonatet med formel (XIII) kan opnås ved halogenering af et phosphonat med formlen (XIV):

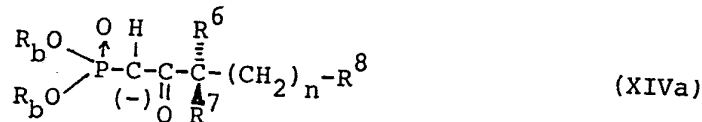


hvor R_b , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning, Halogeneringen kan udføres på konventionel måde, idet man går frem på i det væsentlige samme måde som ved halogenering af β -ketoestere. Phosphonatet med formel (XIV) kan fremstilles ved kendte fremgangsmåder, fx. ifølge E.J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 90, 3247 (1968) og E.J. Corey og G.K. Kwiatkowski, J. Am. Chem. Soc., 88, 5654 (1966). Fortrinsvis fremstilles phosphonatet med formel (XIV) ved reaktion af lithiummethylphosphonat med en lavere alkylester af den eventuelt substituerede alifatiske syre. Når den alifatiske syre indeholder asymmetriske carbonatomer, er det muligt at anvende enten den racemiske syre eller en af dens optiske antipoder.

Den lavere alkylester af den egnede alifatiske syre kan fremstilles ved kendte fremgangsmåder.

Estrene, fx. ethylestre af de substituerede propionsyrer (f.eks. cyclopentyl-, cyclohexyl-, cycloheptyl- eller 4-t.butyl-cyclohexyl-propionsyre) kan fremstilles, idet man går ud fra de tilsvarende substituerede eddikesyrer ved kendte fremgangsmåder, fx. ved reduktion af de substituerede eddikesyrer til primære alkoholer, omdannelse af alkoholerne til mesylater og derefter til halogenider, og endelig ved reaktion med et cyanid, fx. et alkalisk cyanid, til opnåelse af nitrilerne af de substituerede propionsyrer, som dernæst omdannes til de substituerede propionester ved inden for den organiske kemi sædvanlige fremgangsmåder. α -methyleringen af enolaterne af ovennævnte estere, som kan opnås ved reaktion af estrene med lithium-diisopropylamid i tetrahydrofuran (ifølge fremgangsmåden, der er beskrevet i Org. Synthesis, 50, 58 og i Tetrahedron Letters, 2425 (1973)) giver de α -methyl-substituerede estere af ovennævnte syrer, som eventuelt kan opspaltes i de optiske antipoder til opnåelse af 2S-methyl- og 2R-methylderivatet. Yderligere methylering af ovenstående estere giver de α,α -dimethyl-substituerede estere af ovennævnte syrer, dvs. fx. α,α -dimethyl- β -cyclopentyl-propionsyre-, α,α -dimethyl- β -cyclohexyl-propionsyreester.

Alternativt kan halogen-phosphonatcarbanionen med formel (XII) fremstilles ved at omsætte en phosphonatcarbanion med formelen (XIVa):

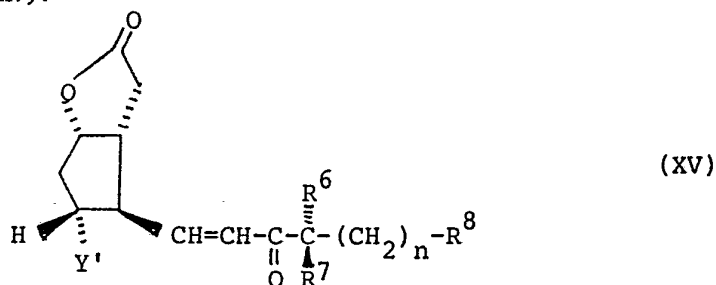


hvor R_b , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor angivne betydning, med et halogeneringsmiddel valgt blandt Br_2 , pyrrolidonhydrotribromid (PHTB), dioxandibromid, N-chloracetamid, N-chlorsuccinimid, N-bromsuccinimid, N-bromacetamid, N-bromcaprolactam og N-iodsuccinimid.

Ved anvendelse af imiderne som halogeneringsmidler fås carbanionen af halogenphosphonatet med formel (XII) direkte under anvendelse af kun én ækvivalent base; ellers ville det være nødvendigt at anvende endnu en ækvivalent base for at opnå carbanionen af halogenphosphonatet.

Phosphonatcarbanionen med formel (XIVa) kan fås ved behandling af phosphonatet med formel (XIV) med én ækvivalent base, fx. natrium-, lithium- eller calciumhydrid.

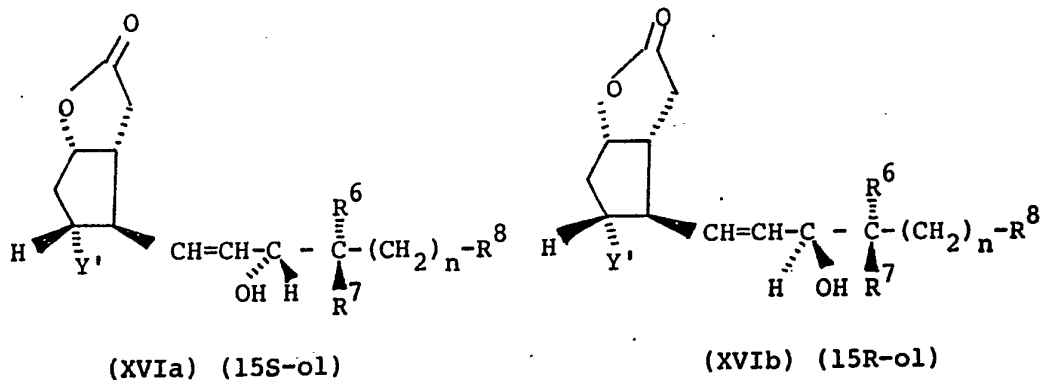
Halogen-lactonen med formel (V), hvori X betegner brom, kan også fås ved en flertrins-fremgangsmåde, idet man går ud fra en lacton med formel (XV):



hvor Y' , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning, hvilken lacton kan fremstilles i det væsentlige som beskrevet af R.J. Corey et al., Annals of New York Acad. of Sciences, 180, 24 (1971).

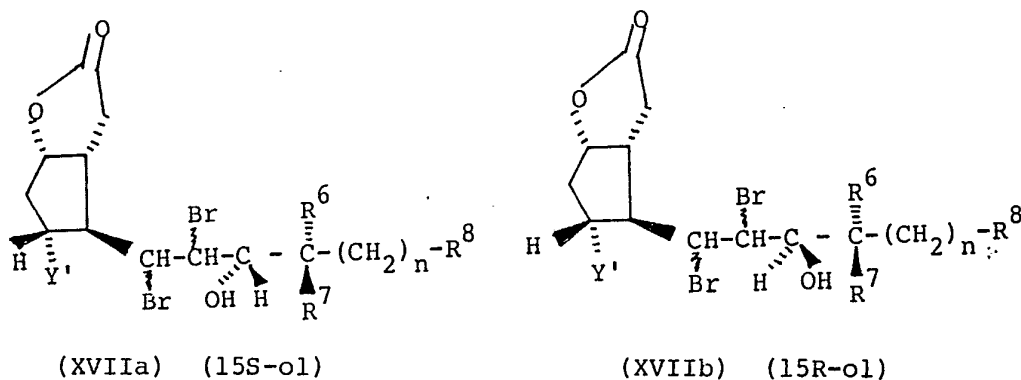
Denne flertrins-fremgangsmåde omfatter følgende trin:

a') Reduktion af lactonen med formel (XV) til opnåelse af en blanding af 15S- og 15R-olerne med formlerne (XVIa) og (XVIb):



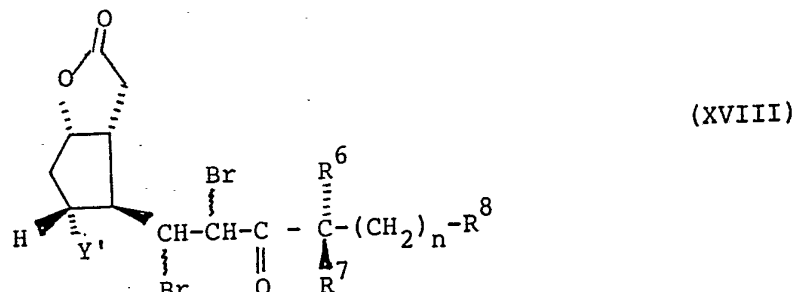
hvor Y' , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning. Reduktionen kan udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom acetone, diethylether og dimethoxyethan under anvendelse af fx. natriumborhydrid, zinkborhydrid eller lithiumborhydrid.

b') Halogenering af blandingen af de to 15R- og 15S-oler til opnåelse af en blanding af 13,14-dibromalkoholer med formlerne (XVIIa) og (XVIIb):



hvor Y' , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning. Halogeneringen udføres i et inert opløsningsmiddel, fortrinsvis udvalgt fra gruppen bestående af et halogeneret opløsningsmiddel, fx. dichlormethan, dichlorethan, CCl_4 og en lineær eller cyklisk ether, fx. tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan eller blandinger heraf, under anvendelse af en molækvivalent halogenerende forbindelse eller et overskud af samme forbindelse, som fx. kan være Br_2 , dioxandibromid, pyrrolidondihydrotribromid.

c') Oxidation af blandingen af 13,14-dibromalkoholerne til opnåelse af et 13,14-dibrom-15-oxo-derivat med formlen (XVIII):



hvor Y' , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning. Oxidationen udføres ved en temperatur i intervallet fra -25°C til stuetemperatur, under anvendelse af en dichlormethanopløsning af pyridin-chromanhydridkomplekset eller en svovlopløsning af chromanhydrid i acetone (Jones-reagens), eller et carbodiimid, idet der arbejdes i dimethylsulfoxid i nærværelse af en passende syre.

d') Dehydrohalogenering af 13,14-dibrom-15-oxo-derivatet til opnåelse af halogenlactonen med formel (V), hvori X er brom.

Dehydrohalogeneringen kan udføres under anvendelse af en organisk base, fx. en tert.amin i et inert opløsningsmiddel, eller alternativt under anvendelse af en uorganisk base, fx. kaliumacetat i et opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol eller lignende.

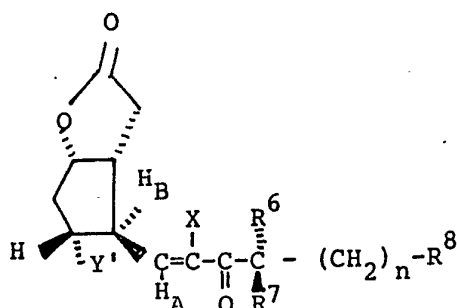
En yderligere alternativ fremgangsmåde til fremstilling af halogenlactonen med formel (V), hvori X er brom, er reaktion af lactonen med formel (XV) i et etherisk vandfrit opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran eller dimethoxyethan med en halogenerende forbindelse såsom bromphenyltrimethylammoniumtribromid, og i særdeleshed pyrrolidon-hydrotribromid (1,1 - 1,3 molækvivalenter) til direkte opnåelse af 13,14-dibrom-15-oxo-derivatet med formel (XVIII), som dernæst dehydrohalogeneres som beskrevet ovenfor, til opnåelse af halogenlactonen med formel (V), hvori X betegner brom.

Også ved de alternative fremgangsmåder til fremstilling af halogenlactonen med formel (V) kan alle forbindelserne være enten optisk aktive forbindelser eller racemiske blandinger heraf. Ved fremstillingen af halogenlactonen med formel (V) i overensstemmelse med de ovenfor beskrevne fremgangsmåder opnås både forbindelser, hvori hydrogenatomet, der er bundet til carbonatomet i 13-stillingen, og ha-

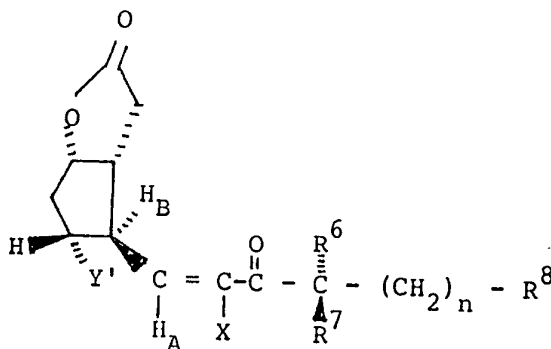
logenatomet, der er bundet til carbonatomet i 14-stillingen (prostaglandin-nummerering), er i trans-stilling (geometriske trans-isomere) og forbindelser, hvori nævnte atomer er i cis-stilling (geometriske cis-isomere).

De geometriske trans-isomere opnås i langt højere procentisk udbytte (92-95%), mens de geometriske cis-isomere opnås i langt lavere procentisk udbytte (5-8%).

De geometriske trans-isomere med formlen:



kan let skelnes fra de geometriske cis-isomere med formlen



ved, at de to isomeres H_A -vinyliske protoner frembringer resonans i forskellige stillinger, og at den H_A -vinyliske protons koblingskonstanter med H_B -protonen er ret forskellige (hhv. 9 Hz for trans-isomeren og 10,2 Hz for cis-isomeren).

Under alle omstændigheder er både trans-isomerene og cis-isomerene mellemprodukter ved syntesen af de omhandlede 13,14-dehydroprostaglandiner.

Lactolen med formel (IV), hvori A' er $-C\equiv C-$, kan også fremstilles ved dehydrohalogenering af den tilsvarende lactol, hvori $-C\equiv C-$ er erstattet af

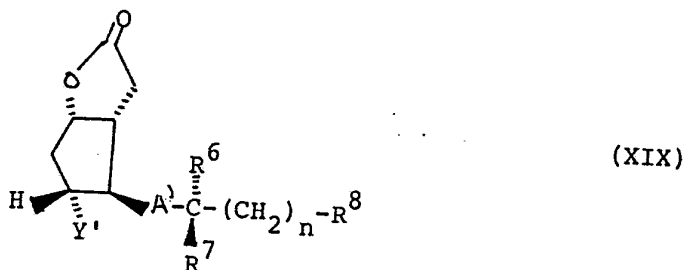


hvor X betegner brom, chlor eller iod. Dehydrohalogene-

ringen kan udføres i et aprot opløsningsmiddel, fortrinsvis udvalgt fra gruppen bestående af dimethylsulfoxid, dimethylformamid og hexamethylphosphoramid, ved behandling med en base fortrinsvis udvalgt fra gruppen bestående af kalium tert.butylat, et alkalimetalamid og anionen $\text{CH}_3\text{-SO-CH}_2^{(-)}$.

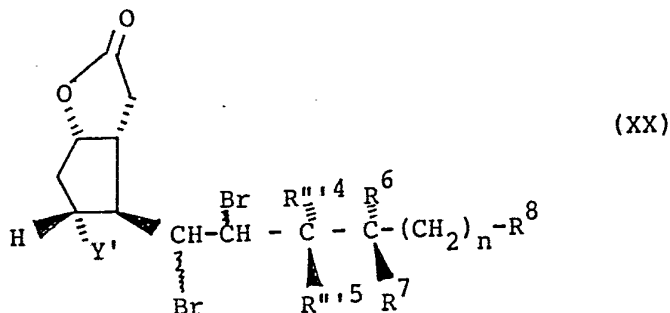
Blandt de mellemprodukter, der er nævnt i nærværende beskrivelse, antages følgende at være hidtil ukendte:

- 1) halogenphosphonatcarbanionen med formel (XII);
- 2) lactolen med formel (IV);
- 3) lactonen med formel (XIX):



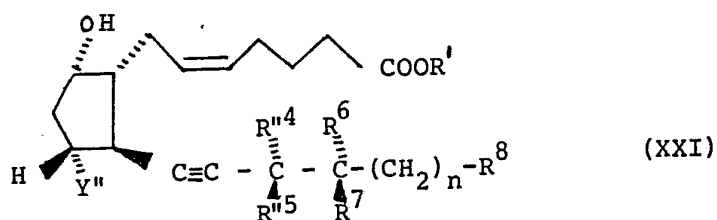
hvor Y' , A' , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning;

- 4) en forbindelse med formelen (XX):



hvor Y' , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning, og den ene af $R''4$ og $R''5$ betegner hydroxy og den anden hydrogen, eller $R''4$ og $R''5$ sammen danner en oxogruppe;

- 5) en forbindelse med formelen (XXI):



hvor R^1 betegner hydrogen eller C_{1-12} alkyl, og Y^n , R^{n4} , R^{n5} , R^6 , R^7 , R^8 og n har den ovenfor anførte betydning.

Alle de mellemprodukter, der er nævnt under punkterne 1) til 5) er optisk aktive eller racemiske forbindelser.

Forbindelserne med formel (I) kan anvendes på samme terapeutiske indikationer som naturlige prostaglandiner, over for hvilke de imidlertid frembyder den fordel ikke at være substrater for enzymet 15-prostaglandin-dehydrogenase, der som bekendt hurtigt inaktiverer naturlige prostaglandiner, og de er ydermere karakteriseret ved en mere selektiv terapeutisk virkning.

Forbindelserne med formel (I) inhiberer endvidere enzymets anvendelse af naturlige prostaglandiner som substrat.

Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 1935/73 kendes PGE-derivater med samme 13,14-umættethed som de ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser, men med en iøvrigt alifatisk (ikke-cyklisk) ω -sidekæde. Det har uventet vist sig, at de ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser i forhold til de således kendte forbindelser besidder en forbedret antiulcer og antisekretorisk aktivitet.

Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse 13,14-dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-PGE₂ sammenlignedes med 13,14-dehydro-PGE₂ fremstillet ifølge dansk patentansøgning nr. 1935/73 med følgende resultater.

Forbind- lser	Stress- induceret ulcus (subkutan) styrkeforhold	Anti- sekretorisk aktivitet ved oral administre- ring ED ₅₀ (µg/kg)	Marsvine- ileum styrkefor- hold	Rotte- uterus styrke- forhold	Entero- "opsam- ling" ved oral admini- stre- ring ED ₂₅ (µg/kg)
13,14-de- hydro- PGE ₂	1	580	1	1	104
13,14- dehydro- 18,19,20- trinor- 17-cyclo- hexyl PGE ₂	1,44	550	0,44	0,02	852

Inhiberingen af stress-induceret gastrisk ulcus bestemmes i rotter i henhold til metoden ifølge Takagy-Okabe (K. Takagi et al., Jap.J.Pharmacol., 18, 9 (1968), og den antisekretoriske aktivitet i henhold til metoden ifølge H. Shay et al., Gasteroenter., 26, 906 (1954).

Den entero-"opsamlende" (diarrhé) virkning bestemtes i henhold til den i Pharm. Res. Communications vol 9, nr. 10, p. 901 (1977) beskrevne teknik.

De marsvineileum- og rotteuterus-stimulerende virkninger bestemtes ved hjælp af følgende teknik:

Kontraktion af isoleret glat muskel: Marsvineileum suspenderedes i 10 ml Tyrode-bad ved 35°C, der var oxygenet med 95% O₂ og 5% CO₂. Kontraktioner registreredes med en isotonisk frontal vægtstang belastet med 0,5 g. Logdosis-reaktionskurver for de testede forbindelser sammenlignedes, og resultaterne er udtrykt som styrkeforhold.

Kontraktion af rotteuterus: Rotteuterus suspenderedes i et 10 ml de Jalon's bad ved 29°C indeholdende kun 1/3 af den sædvanlige Ca⁺⁺ koncentration. Begge de uterine horn fjernedes fra jomfrurotter, der vejede 250-300 g, 24 timer efter forbehandling med diethylstilbestrol 1 mg/kg s.c. i sesamolie.

Kontraktioner registreredes med en isotonisk frontal vægtstang belastet med 0,5 g. Logdosis-reaktionskurver for de testede forbindelser sammenlignedes, og resultaterne er udtrykt som styrkeforhold.

Forbindelserne med formel (I) er, når de sammenlignes med PGE_2 i henhold til metoden beskrevet af H. Shay et al., Gastroenter., 26, 906 (1954), to til fire gange så aktive som gastriske antisekretionsmidler end PGE_2 .

Ydermere forøges antisekretionsvirkningen af forbindelserne med formel (I), hvori en alkylgruppe, fortrinsvis en methylgruppe, er til stede på carbonatomet i 16-stillingen, yderligere to gange, når alkylet er et 16S-alkyl, og fire gange, når alkylet er et 16R-alkyl.

Forbindelserne med formel (I) kan indgives oralt, parenteralt eller på intravenøs eller intra-uterin (extra-amniotisk eller intra-amniotisk) måde, ved rektale suppositorier eller ved inhalering. De kan f.eks. indgives ved intravenøs infusion af en steril isotonisk saltopløsning med en hastighed på 0,01 til 10, fortrinsvis 0,05 til 1 $\mu\text{g/kg}$ legemsvægt pr. minut.

Farmaceutiske præparater kan fremstilles ved sædvanlige metoder og kan f.eks. være i form af tabletter, kapsler, piller, suppositorier eller bougies, eller i flydende form, f.eks. opløsninger, suspensioner eller emulsioner.

Som eksempler på forbindelser, der kan tjene som bæremidler eller fortyndingsmidler kan nævnes vand, gelatine, lactose, stivelseser, magnesiumstearat, talkum, vegetabilsk olie, benzylalkohol og kolesterol.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses ved de efterfølgende eksempler 6-10, mens eksempel 1-5 illustrerer fremstillingen af udgangsmaterialer. Forkortelserne "DIOX", "DMSO", "THF" og "DIBA" refererer til henholdsvis dioxanyl, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, og diisobutylaluminiumhydrid.

Eksempel 1

Til en opløsning af 13,1 g dimethyl-(2-oxo-4-cyclohexyl)-butylphosphonat i 200 ml tetrahydrofuran sættes 27,28 g pyrrolidon-2-hydrotribromid (PHT). Reaktionsblandingen fik lov at henstå natten over under omrøring. Bundfaldet, der udskilte, frafiltreredes, THF'en afdampedes under vakuum (badtemperatur under 30°C), og remanensen opsamledes i ethylether, der vaskedes til neutral.

Efter tørring og afdampning af etheren kromatograferedes remanensen på silikagel, elueredes med cyclohexan-ethylether til opnåelse af 9,32 g dimethyl-(1-brom-2-oxo-4-cyclohexyl)-butylphosphonat. Brom: fundet 23,18, beregnet 23,42.

Eksempel 2

a) Under inaktiv luft opvarmedes 72 mg NaH (80% dispersion i mineralsk olie) i 3 ml DMSO under omrøring til 60°, til der ikke udvikledes mere hydrogen.

Opløsningen afkølede til 10-12° og fortyndedes med 20 ml benzen. I løbet af en 15 minutters periode tilsattes dråbevis en opløsning af 0,75 g dimethyl-(1-brom-2-oxo-4-cyclohexyl)-butylphosphonat. Efter omrøring i yderligere 30 minutter tilsattes en opløsning af 0,7 g 5β-formyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-eddikesyre-γ-lacton-4-p-phenylbenzoat i 15 ml benzen. Efter 30 minutter fortyndedes den med 30 ml benzen og 30 ml af en 5% vandig opløsning af NaH₂PO₄. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes til neutral, tørredes, og opløsningsmidlet afdampedes. Efter kromatografisk rensning på silikagel (elueringsmiddel CH₂Cl₂-ether 90:10) og omkrystallisation fra ethylether, opnåedes 0,82 g 5β-(2'-brom-3'-oxo-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-eddikesyre-γ-lacton-4-p-phenylbenzoat, smeltepunkt 155-157°C.

b) Til en suspension af 104 mg NaH (80% dispersion i mineralsk olie) i 30 ml benzen sættes dråbevis en opløsning af 904 mg dimethyl-(2-oxo-4-cyclohexyl)-butyl-phosphonat i 10 ml benzen og omrørtes i 1 time. En geléagtig suspension dannedes, hvortil der sættes - på en gang - 614 mg findelt N-brom-succinimid. Efter 15 minutters omrøring tilsattes en opløsning af 1,05 g 5β-formyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-eddikesyre-γ-lacton-4-p-phenylbenzoat i 20 ml benzen. Blandingen omrørtes i 20 minutter og fortyndedes dernæst med 20 ml 6% vandig NaH₂PO₄. Den organiske fase fraskiltes, vaskedes til neutral, tørredes, og opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning.

Efter rensning på silikagelkolonne opnåedes 1,17 g 5β-(2'-brom-3'-oxo-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-cyclopentan-2α,4α-dihydroxy-1α-eddikesyre-γ-lacton-4-p-phenylbenzoat, smeltepunkt 154-156°C.

c) En opløsning af 2,6 g 5 β -hydroxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -eddikesyre- γ -lacton-4-p-phenylbenzoat i 38 ml benzen-DMSO (75:25) omsattes med 4,6 g dicyclohexylcarbodiimid og 7,5 ml af en opløsning af trifluoracetat og pyridin (2 ml pyridin - 1 ml trifluor-eddikesyre i 25 ml benzen:DMSO 75:25).

Efter 3 timers forløb destrueredes det overskydende reagens ved reaktion med 2,8 g oxalsyre i 6 ml methanol og der fortyndedes dernæst med 80 ml vand og 80 ml benzen. Efter filtrering vaskedes filtratet til neutralitet, tørredes og koncentreredes under vakuum til 15 ml (aldehydopløsning).

Til en suspension af 334 mg 80% natriumhydrid i 80 ml benzen sattes dråbevis en opløsning af 3,92 g dimethyl-(2-oxo-4-cyclohexyl)-butyl-phosphonat i 15 ml benzen. Dette omrørtes i 2 timer, hvorefter aldehydopløsningen tilsattes. Efter yderligere omrøring i 20 minutter filtreredes blandingen, og filtratet vaskedes med 5% NaH₂PO₄ og natriumchlorid til neutralitet og inddampedes til tørhed. Efter krystallisation fra hexan opnåedes 2,38 g 5 β -(3'-oxo-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -eddikesyre- γ -lacton-4-p-phenylbenzoat, smeltepunkt 104-106°C.

2 g af denne forbindelse opløstes i 20 ml dimethoxyethan og 40 ml ethylether og sattes dråbevis til 250 ml 0,05M zinkborhydrid i ethylether. Efter 30 minutters forløb destrueredes det overskydende reagens med 2N svovlsyre. Den organiske fase fraskiltes, vaskedes til neutralitet og inddampedes til tørhed til opnåelse af 2,1 g rå 5 β -(3'(S,R)-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -eddikesyre- γ -lacton-4-p-phenylbenzoat.

Denne forbindelse opløstes i 30 ml vandfri THF og omsattes med 4,78 g pyrrolidon-2-hydrotribromid, under konstant omrøring og ved stuetemperatur natten over. Den fortyndedes med 120 ml ethylether, filtreredes, og filtratet vaskedes med mættet ammoniumsulfat til neutralitet. Efter tørring over MgSO₄ inddampedes det i vakuum på et vandbad under 40°C. Det rå 5 β -(1',2'-dibrom-3'(S,R)-hydroxy-5'-cyclohexyl-pentanyl)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -eddikesyre- γ -lacton-4-p-phenylbenzoat (ca. 3 g) opløstes i 150 ml acetone, afkøledes til 0°C og oxideredes ved tilsætning af 8,2 ml Jones-reagens. Efter 5 minutters forløb fortyndedes med 7 volumen benzen og vaskedes til neutralitet med en mættet ammoniumsulfatopløsning, tørredes

over MgSO_4 og koncentreredes under vakuum til $\frac{1}{2}$ volumen. Derpå tilsattes 2,5 ml triethylamin, og blandingen henstod natten over ved stuetemperatur. Blandingen vaskedes med 40% citronsyreopløsning (3 gange 8 ml), derefter med ammoniumsulfat til neutralitet, tørredes og indampedes til opnåelse af 2,6 g af det rå produkt, som krystalliseredes fra ethylether til opnåelse af 1,2 g 5 β -(2'-brom-3'-oxo-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -eddikesyre- γ -lacton-4-p-phenylbenzoat, smeltepunkt 154-156°C.

Eksempel 3

En opløsning af 5 β -(2'-brom-3'-oxo-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -eddikesyre- γ -lacton-4-p-phenylbenzoat (2 g) i 20 ml dimethoxyethan og 80 ml ethylether hældtes på en 0,14M $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ etherisk opløsning (150 ml).

Efter 30 minutters forløb var den transenone lacton fuldstændig reduceret. En mættet vandig natriumchloridopløsning tilsattes for at sønderdele overskydende reagens, dernæst 2N H_2SO_4 for at indstille blandingen til pH-værdi 3,5.

Den organiske fase vaskedes til neutral og indampedes til tørhed. Remanensen kromatograferedes på 100 g silikagel, hvilket ved eluering med cyclohexan-ethylacetat 80:20 og dernæst 60:40 gav henholdsvis 1,245 g 5 β -(2'-brom-3'S-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-cyclopentan-2 α ,4 α -dihydroxy-1 α -eddikesyre- γ -lacton-4-p-phenylbenzoat, smeltepunkt 124-126°C og 0,485 g af den tilsvarende 3'R-hydroxyepimer, smeltepunkt 177-179°C.

Eksempel 4

En omrørt opløsning af 0,9 g 5 β -(2'-brom-3'S-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-cyclopentan-2 α ,4 α -dihydroxy-1 α -eddikesyre- γ -lacton-4-p-phenylbenzoat i 30 ml vandfri methanol behandlede med 210 mg K_2CO_3 ved stuetemperatur i 4 timer og neutraliseredes dernæst ved tilsætning af 15% vandig eddikesyre. Methanolen fjernes under vakuum og remanensen deltes mellem ethylacetat og 10% vandigt natriumchlorid. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes til neutralitet, tørredes og opløsningsmidlet afdampedes til opnåelse af den fri dihydroxy-lacton [M^+ m/e 388,386]. Til en opløsning af denne forbindelse i 20 ml vandfri benzen sattes 0,35 g 2,3-dihydropyran

og en opløsning i benzen af 2,5 mg p-toluen-sulfonsyre. Blandingen holdtes ved stuetemperatur i 3 timer, vaskedes dernæst med 3% vandigt kaliumcarbonat og dernæst med vand til neutralitet. Efter fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum kromatograferedes remanensen på silikagel og elueredes med cyclohexan-ethylacetat-pyridin 80:20:0,1 til dannelse af ren 5 β -(2'-brom-3'S-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -eddikesyre- γ -lacton-3'S,4 α -bis-THP-ether. Til en omrørt opløsning af denne forbindelse (0,57 g) i toluen, afkølet til -60°C, sættes en 0,5 M opløsning af DIBA i toluen (4,4 ml) over et tidsrum på 15 minutter. Omrøring opretholdtes i 30 minutter, reaktionsblandingen behandledes dernæst med 2N-isopropanol i toluen og opvarmedes efter 10 minutter til 0-2°C og behandles med 1 ml vand, 2 g vandfrit natriumsulfat og 2,5 g celite og filtreredes dernæst. Filtratet indampedes til tørhed under vakuum til dannelse af 0,57 g 5 β -(2'-brom-3'S-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -ethanal- γ -lactol-3'S,4-bis-THP-ether, $M^+-H_2O = m/e$ 540,538. På analog måde udgående fra den i eksempel 3 opnåede 3'R-hydroxy-epimere lacton opnåedes den 3'R-hydroxy-epimere lactol-3'S,4-bis-THP-ether [$M^+-H_2O = m/e$ 540,538].

Eksempel 5

Under en nitrogen atmosfære opvarmedes en opslæmning af 80% NaH (dispersion i mineralsk olie) (0,48 g) i tør DMSO (12 ml) under omrøring ved 60°C indtil der ikke udvikledes mere hydrogen (ca. 3 timer). Den omrørte blanding af methylsulphinylcarbanid, $CH_3SOCH_2^{(-)}$ afkøledes ved 5-8°C og behandledes med krystallinsk triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumbromid (3,42 g), og omrøringen fortsattes, indtil denne forbindelse var fuldstændigt opløst. Den dybt orangerøde

opløsning af ylidet: $(C_6H_5)_3P-CH^{(+)}-(CH_2)_3-CO_2^{(-)}$ behandledes dernæst med en opløsning af 5 β -(2'-brom-3'S-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -ethanal- γ -lactol-3',4-bis-THP-ether (0,6 g) i tør DMSO (8 ml). Efter omrøring natten over under nitrogenatmosfære ved stuetemperatur fortyndedes reaktionsblandingen med vand (20 ml) og den alkaliske fase ekstraheredes gentagne gange med ether for at fjerne triphenylphosphoxidet; de ethe-

riske ekstrakter forenedes, modstrøms-vaskedes med 0,5N NaOH og kasseredes. De alkaliske vaskevasker forenedes med den originale alkaliske fase, gjordes sur til pH-værdi 4,8 og ekstraheredes gentagne gange med ethylether-pentan 1:1. De forenede organiske ekstrakter vaskedes med mættet $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -opløsning, tørredes på Na_2SO_4 og inddampedes til tørhed, hvilket gav 0,55 g 5c-9 α ,11 α ,15S-trihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-THP-ether (w-trinor-17-cyclohexyl-13,14-dehydro-PGF_{2 α} -11,15-bis-THP-ether), en olie med $[\alpha]_D = -7,8^\circ$. Under tilsvarende betingelser og gående ud fra den 15-epimere lactol: 5 β -(2'-brom-3'R-hydroxy-5'-cyclohexyl-pent-1'-trans-1'-enyl)-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -ethanal- γ -lactol-3',4'-bis-THP-ether opnåedes produktet 5c-9 α ,11 α , 15R-trihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-THP-ether (w-trinor-17-cyclohexyl-13,14-dehydro-15-epi-PGF_{2 α} -bis-THP-ether), $[\alpha]_D = +4^\circ$ (CHCl_3).

Eksempel 6

En opløsning af 0,36 g 5c-9 α ,11 α ,15S-trihydroxy-18,19,20-trinor-17 cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-THP-ether i 18 ml acetone afkøledes til -15° og behandledes dernæst med 0,8 ml Jones' reagens, tilsat i løbet af 4 minutter. Reaktionsblandingen fik lov til at opvarme til -10 til -8°C og holdtes i 20 minutter ved denne temperatur. Efter fortynding med benzen (108 ml) vaskedes den organiske fase gentagne gange med mættet $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ til neutral, tørredes og inddampedes til tørhed, hvilket gav 0,35 g 5c-9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-THP-ether.

En opløsning af dette rå produkt i acetone (15 ml) deacetaleredes ved behandling i 8 timer ved $38-40^\circ\text{C}$ med en vandig 0,2N opløsning af oxalsyre (16 ml).

Efter fjernelse af acetonen i vakuum ekstraheredes den vandige fase med ethylether; de forenede etherekstrakter vaskedes til neutral, tørredes og inddampedes til tørhed. Remanensen (0,34 g) kromatograferedes på silikagel elueret med methylenchlorid og med methylenchlorid-ethylacetat 80:20, hvilket gav 0,21 g 5c-9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre (w-trinor-17-cyclohexyl-13,14-dehydro-PGE₂), $[\alpha]_D = -51^\circ$ (EtOH).

På analog måde, ud fra 15-epi-derivatet 5c-9 α ,11 α ,15R-trihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-THP-ether opnåedes 5c-9-oxo-11 α ,15R-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre (w-trinor-17-cyclohexyl-13,14-dehydro-15-epi-PGE₂) $[\alpha]_D = -47^\circ$ (EtOH);

På analog måde fremstilledes:

w-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-methyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -42^\circ$ (EtOH)

w-trinor-17-cyclohexyl-16S-methyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -43^\circ$ (EtOH)

w-trinor-17-cyclohexyl-16R-methyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -41^\circ$ (EtOH)

w-trinor-17-cyclohexyl-16S-methyl-13,14-dehydro-15-epi-PGE₂; $[\alpha]_D = -41^\circ$ (EtOH);

w-trinor-17-cyclohexyl-16R-methyl-13,14-dehydro-15-epi-PGE₂; $[\alpha]_D = -42^\circ$ (EtOH)

w-trinor-17-cycloheptyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -44^\circ$ (EtOH)

w-trinor-17-(4'-tert-butyl-cyclohexyl)-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -43^\circ$ (EtOH)

w-trinor-17-cyclopentyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -46^\circ$ (EtOH)

w-trinor-17-cyclopentyl-16S-methyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -48^\circ$ (EtOH)

w-trinor-17-cyclopentyl-16R-methyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -40^\circ$ (EtOH)

w-tetranor-16-cyclohexyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -41^\circ$ (EtOH)

w-tetranor-16-cyclopentyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -39^\circ$ (EtOH)

w-dinor-18-cyclohexyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -41^\circ$ (EtOH).

Alle disse forbindelser er kendetegnet ved 1745 cm⁻¹-bånd i IR-spektret for 9-oxo-gruppen.

Eksempel 7

En opløsning af 0,3 g 5c-9 α ,11 α ,15S-trihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-methyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-DIOX-ether i 12 ml acetone afkøledes til -15°C, og 0,6 ml Jones' reagens tilsattes dråbevis. Den fik lov til at opvarme til -10 til -8°C og holdtes der i 20 minutter, fortyndedes dernæst med 50 ml benzen. Benzenen vaskedes gentagne gange med 30% ammoniumsulfat til neutral,

tørredes på natriumsulfat og indampedes til tørhed, hvilket gav 0,3 g 9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-methyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-DIOX-ether. En opløsning af 0,15 g af denne forbindelse i 10 ml tetrahydrofuran behandledes med 12 ml 0,2N oxalsyre i 7 timer ved 38°C. THF'en fjernedes med vakuum (vandbad-temperatur under 40°), og den vandige fase ekstraheredes med ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter vaskedes til neutral, tørredes og indampedes til tørhed. Remanensen kromatograferedes på kiselsyregel fortyndet med CH₂Cl₂-ethylacetat 80:20, hvilket gav 85 mg 5cis-9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-methyl-prost-5-en-13-ynsyre [w-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-methyl-13,14-dehydro-PGE₂; $[\alpha]_D = -48^\circ$ (EtOH)].

Eksempel 8

Til en opløsning af 0,15 g 5c-9 α ,11 α ,15S-trihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclopentyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-THP-ether i 6 ml acetone afkølet til -12° sættes under omrøring 0,3 ml Jones' reagens. Efter 15 minutter ved -10° fortyndedes den med mættet ammoniumsulfat til neutral, tørredes over MgSO₄ og indampedes til tørhed.

En opløsning af den resulterende 5c-9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclopentyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-THP-ether i acetone (8 ml) deacetaleredes ved omsætning ved 38° med 0,2N oxalsyre (9 ml). Acetonen blev trukket af i et roterende vakuum-inddampningsapparat, og den vandige fase ekstraheredes med ethylether. De forenede etherekstrakter vaskedes til neutral, tørredes på MgSO₄ og indampedes til tørhed. Remanensen (0,13 g) kromatograferedes på 1,5 g afsyret silikagel, elueredes med methylenchlorid-ethylacetat 80:20, hvilket gav 56 mg w-trinor-17-cyclopentyl-13,14-dehydro-PGE₂, $[\alpha]_D = -41^\circ$ (EtOH).

Eksempel 9

0,25 g 5c-9 α ,11 α ,15R-trihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16S-methyl-prost-5-en-13-ynsyre-11,15-bis-THP-ether oxideredes i acetone med Jones' reagens til opnåelse af det tilsvarende 9-oxo-derivat. Dette deacetaleredes med acetone-0,2N oxalsyre ved 38°C, og efter kromatografering på kiselsyregel opnåedes 0,11 g w-trinor-

17-cyclohexyl-16S-methyl-15-epi-13,14-dehydro-PGE₂, $[\alpha]_D = -41^\circ$ (EtOH).

Eksempel 10

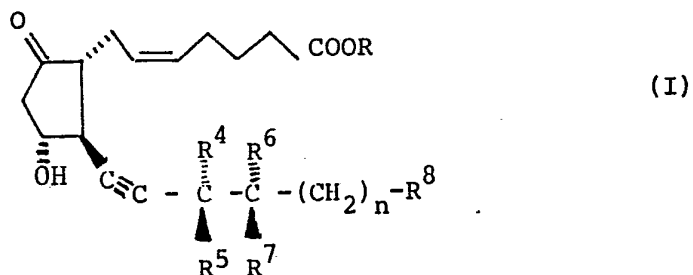
En opløsning af 0,36 g 5c-9 α ,11 α ,15S-trihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre-propylester-11,15-bis-THP-ether i 18 ml acetone afkøledes til -15° og behandlede dernæst med 0,8 ml Jones' reagens, tilsat i løbet af 4 minutter. Reaktionsblandingen fik lov til opvarme til -10 til -8°C og holdtes i 20 minutter ved denne temperatur. Efter fortynding med benzen (108 ml) vaskedes den organiske fase gentagne gange med mættet (NH₄)₂SO₄ til neutral, tørredes og inddampedes til tørhed, hvilket gav 0,35 g 5c-9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyrepropylester-11,15-bis-THP-ether.

En opløsning af dette rå produkt i acetone (15 ml) deacetaleredes ved behandling i 8 timer ved $38-40^\circ\text{C}$ med en vandig 0,2N opløsning af oxalsyre (16 ml).

Efter fjernelse af acetonen i vakuum ekstraheredes den vandige fase med ethylether; de forenede etherekstrakter vaskedes til neutral, tørredes og inddampedes til tørhed. Remanensen (0,34 g) kromatograferedes på silikagel elueret med methylenchlorid og med methylenchlorid-ethylacetat 80:20, hvilket gav 0,21 g 5c-9-oxo-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-prost-5-en-13-ynsyre-propylester [*w*-trinor-17-cyclohexyl-13,14-dehydro-PGE₂-propylester), $[\alpha]_D = -45^\circ$ (CHCl₃)].

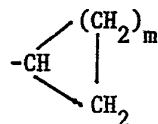
PATENTKRAV

Analogifremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive eller racemiske 13,14-dehydro-PGE-derivater med den almene formel (I)

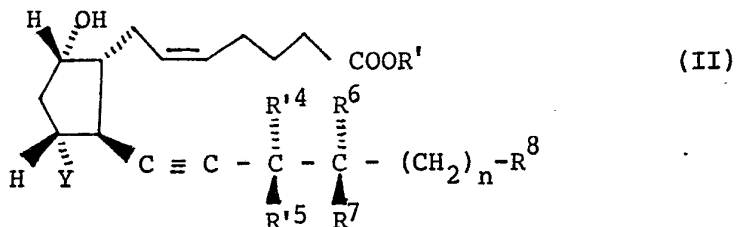


hvor

R betegner et hydrogenatom, en C_1-C_{12} alkylgruppe eller en kation af en farmaceutisk anvendelig base, den ene af R^4 og R^5 er hydroxy og den anden hydrogen, R^6 og R^7 uafhængigt af hinanden er hydrogen eller C_1-C_4 alkyl, n er nul, 1, 2, eller 3, og R^8 er et radikal

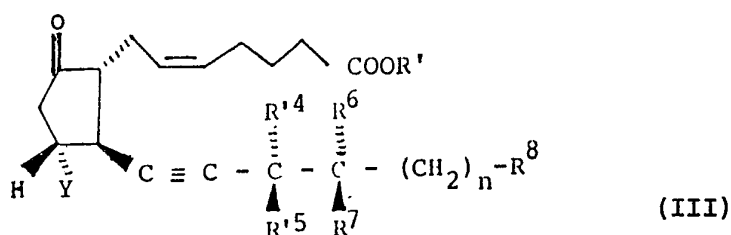


hvor m betegner 3, 4 eller 5, eller R^8 betegner 4-t.butyl-cyclohexyl, KENDETEGNET ved, at man oxiderer en optisk aktiv forbindelse, eller en racemisk blanding af forbindelser, med den almene formel (II)



hvor

R' betegner hydrogen eller (C₁-C₁₂)alkyl, R⁶, R⁷, R⁸ og n har den ovenfor anførte betydning, Y betegner etherificeret hydroxy, og den ene af R'⁴ og R'⁵ betegner etherificeret hydroxy, medens den anden betegner hydrogen, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (III)



hvor

R', Y, R'⁴, R'⁵, R⁶, R⁷, R⁸ og n har den ovenfor angivne betydning, hvilken forbindelse dernæst deetherificeres i 11- og 15-stillingerne, hvorpå man, om ønsket, omsætter en fremstillet forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner et hydrogenatom, med en farmaceutisk acceptabel base til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R er en kation af en farmaceutisk acceptabel base, eller esterificerer en fremstillet forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner et hydrogenatom, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner C₁-C₁₂ alkyl, eller hydrolyserer en fremstillet forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner C₁-C₁₂ alkyl, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R betegner et hydrogenatom.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1935/73 (patent nr. 147468).