

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145083 B

- (21) Ansøgning nr. 2750/74 (51) Int.Cl.³ C 07 C 177/00
(22) Indleveringsdag 20. maj 1974
(24) Løbedag 20. maj 1974
(41) Alm. tilgængelig 22. nov. 1974
(44) Fremlagt 23. aug. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 21. maj 1973, 361991, US

(71) Ansøger THE UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, US.

(72) Opfinder Norman Allan Nelson, US.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

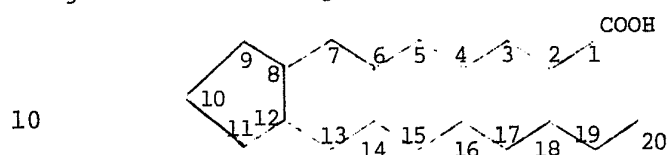
(54) Prostaglandin-analoge til anvendelse i midler til regulering af den reproduktive cyklus hos raske pattedyr.

DK 145083 B

0

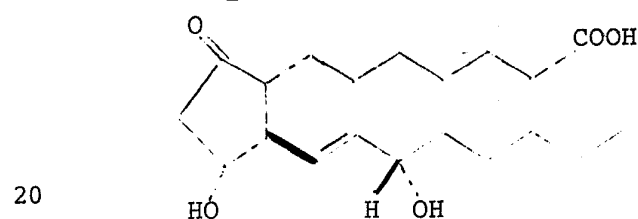
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte prostaglandin-analoge, der har regulerende virkning på den reproduktive cyclus hos raske pattedyr.

De kendte prostaglandiner omfatter bl.a. prostaglandin E_1 (PGE_1), prostaglandin $F_{1\alpha}$ og $F_{1\beta}$ ($PGF_{1\alpha}$ og $PGF_{1\beta}$). Prostaglandinerne er derivater af prostansyre, der har følgende struktur og atomnummerering:

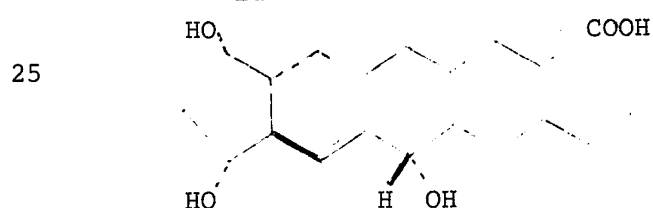


se f.eks. Bergstrom et al., Pharmacol. Rev 20, 1 (1968) og den deri nævnte litteratur. En systematisk betegnelse for prostansyre er 7-[(2 β -octyl)-cyclopent-1 α -yl]-heptansyre.

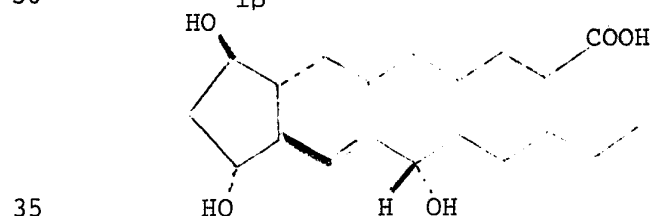
15 PGE_1 har strukturen



$PGF_{1\alpha}$ har strukturen



$PGF_{1\beta}$ har strukturen



0

I formlerne II-IV såvel som i de senere anførte formler betegner punkterede bindinger til cyclopentanringen substituer i α -konfiguration, dvs. under cyclopentanringens plan, medens tykt optrukne bindinger til cyclopentanringen angiver substituenten i β -konfiguration, dvs. over cyclopentanringens plan.

Sidekæde-hydroxygruppen ved C-15 i formlerne II-IV er i S-konfiguration, men angående nærmere enkeltheder om prostaglandinernes stereokemi henvises til Nature, 212, 38 (1966).

10 Prostaglandinerne har hver flere asymmetriccentre og kan eksistere i racemisk (optisk inaktiv) form og i hver af de to enantiomere (optisk aktive) former, dvs. den venstredrejende og den højredrejende form. Som de er tegnet, angiver formlerne II-IV hver den specielle optisk aktive form af prostaglandinen, 15 som fås ud fra visse pattedyrvæv, f.eks. fårevesicularkirtler, svinelunger og humant seminalplasma, eller ved carbonyl og/eller dobbeltbindingsreduktion af denne prostaglandin, se f.eks. Bergstrom et al. som nævnt ovenfor. Spejlbilledet af hver af formlerne II-IV repræsenterer den anden enantiomere af den pågældende prostaglandin. Den racemiske form indeholder lige antal af begge enantiomere molekyler, og en af formlerne II-IV og spejlbilledet af denne formel er derfor nødvendig til korrekt at gengive den tilsvarende racemiske prostaglandin. For nemheds skyld vil i det følgende anvendelse af betegnelserne PGE_1 , $PGF_{1\alpha}$ 20 og $PGF_{1\beta}$ betyde den optisk aktive form af den pågældende prostaglandin med samme absolutte konfiguration som PGE_1 opnået ud fra pattedyrvæv, og når der er tale om den racemiske form af én af disse prostaglandiner, vil ordet racemisk eller "dl" blive indskudt foran prostaglandinens betegnelse.

30 PGF_{α} - og PGF_{β} -forbindelserne er bl.a. anvendelige til regulering af den reproduktive cyclus hos ovulerende hun-individer, indbefattende kvinder og sådanne dyr, som f.eks. aber, rotter, kaniner, hunde, kvæg og lignende. Med betegnelsen ovulerende hun-individer menes individer, som er modne nok til at ovulere, 35 men ikke så gamle, at en regelmæssig ovulering er ophørt. Til dette formål indgives f.eks. $PGF_{1\alpha}$ systemisk i en dosismængde

0

de i området mellem 0,01 mg og ca. 20 mg pr. kg legemsvægt, fortrinsvis over et tidsrum, der starter omtrent på ovuleringstidspunktet og ender omtrent på menstruationstidspunktet eller lige før dette. Til dette formål kan forbindelserne også indgives in-

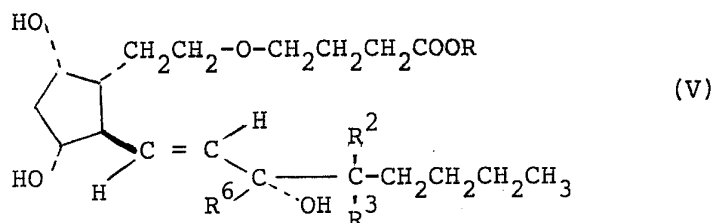
5

travaginalt og intrauterint. Yderligere kan en udstødning af et foster eller et embryo hidføres ved lignende indgivning af forbindelsen under den første tredjedel af den normale drægtighedsperiode.

10

Forbindelserne ifølge nærværende opfindelse er optisk aktive forbindelser af formelen

15



20

eller racemiske forbindelser af denne formel og dens spejlbillede, i hvilken formel R^6 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^2 og R^3 er ens eller forskellige og er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R er hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer, eller farmakologisk acceptable salte af disse forbindelser i deres syreform.

25

Det karakteristiske for forbindelserne ifølge opfindelsen er således, at de indeholder et oxygen (-O-) i stedet for methylen-delen (-CH₂-) i prostansyre-formlens 5-stilling og således er 5-oxa-prostaglandiner.

30

Der er tidligere, nemlig i de danske patentansøgninger nr. 3917/70 og 6455/71, blevet beskrevet tilsvarende 3- og 4-oxa-forbindelser, men de er fremhævet som værende særlig velegnede til behandling af astma, fordi de er mindre tilbøjelige end kendte prostaglandiner til at give sådanne bivirkninger som kramper, gastrointestinal stimulering og uterusstimulering.

35

For de her omhandlede 5-oxa-PGF_{1α}-forbindelser er det ved forsøg på hamstre påvist, at de er mere effektive graviditetsmodvirkende midler end naturligt PGF_{1α},

0
 der er godtaget som sammenligningsgrundlag for alle nye forbindelser af PGF_1 -rækken. Forsøgene udførtes på den måde, at 6 hamstre på den 4. drægtighedsdag fik indgivet forsøgsforbindelsen subcutant, og 8 dage efter blev deres uterus undersøgt for implantationssæder. En forbindelse betragtedes som inaktiv, moderat aktiv eller stærkt aktiv, hvis henholdsvis tre eller færre, fire eller fem eller alle seks dyr ikke længere viste nogen implantationssæder. Viste en forbindelse sig stærkt aktiv ved en dosis på 1000 μg , blev den prøvet igen ved 10 100 μg og eventuelt igen ved 1 μg og ved særlig stor aktivitet ved 0,1 μg . Resultaterne tildeltes værdierne 1-6 efter følgende skala:

	Dosis (μg)	Aktivitet	Points
15	1.000	inaktiv	0
		moderat	1
		stor	2
	100 el. 50	inaktiv	3
		moderat	4
		stor	5
20	10	inaktiv	6

De ved disse forsøg opnåede resultater var følgende:

	3-oxa-16,16-dimethyl- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -methylester	0
25	5-oxa- $\text{PGF}_{1\alpha}$	5
	$\text{PGF}_{1\alpha}$	3
30	15-methyl-5-oxa- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -methylester	6
	15-methyl- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -methylester	6
	5-oxa-16,16-dimethyl- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -methylester	6
	16,16-dimethyl- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -methylester	4
35	5-oxa- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -methylester	6
	$\text{PGF}_{1\alpha}$ -methylester	4

0

Disse resultater indikerer, at methylesterne er mere effektive end forbindelserne som de frie syrer, og ifølge opfindelsen er derfor de omhandlede prostaglandin-analoge fortrinsvis methylesterne af forbindelserne af formlen V.

5

Forbindelserne ifølge opfindelsen, dvs. 5-oxa-prostaglandin-analoge af formlen V, fremstilles ved de reaktioner og metoder, som vil blive beskrevet og eksemplificeret i det følgende.

10 Reaktionsskemaerne A og B viser de forskellige reaktionstrin, idet reaktionsskema A viser omdannelsen af iodlactonen af formlen LXIII til lactolen af formlen LXXII, og reaktionsskema B viser omdannelsen af den mere generelle lactol af formlen LXXIII til forbindelserne LXXVI af 5-oxa-PGF-typen.

Reaktionsskema A

0

5

10

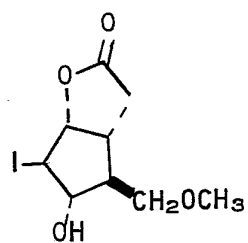
15

20

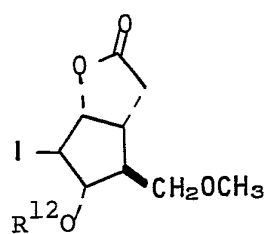
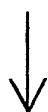
25

30

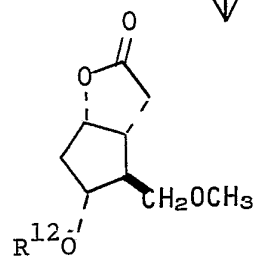
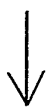
35



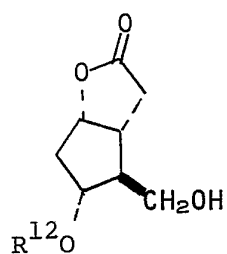
LXIII



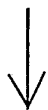
LXIV



LXV



LXVI

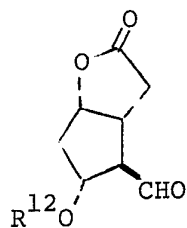


(fortsattes)

0

Reaktionsskema A (fortsat)

5

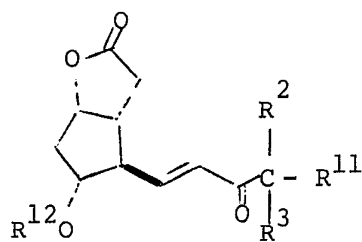


LXVII

10



15

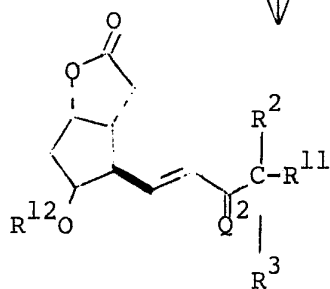


LXVIII

20



25

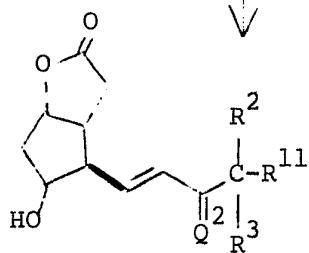


LXIX

30



35



LXX

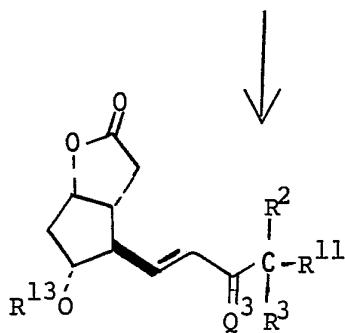
(fortsattes)

0

Reaktionsskema A (fortsat)

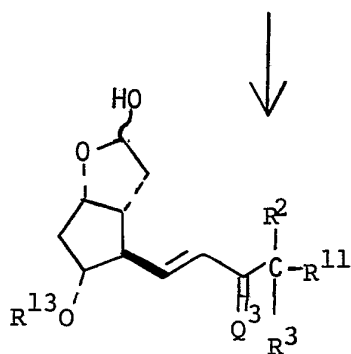
5

10



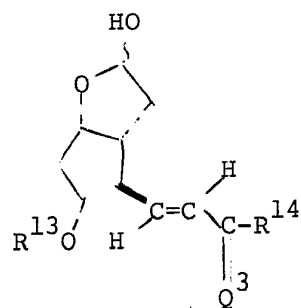
LXXI

15

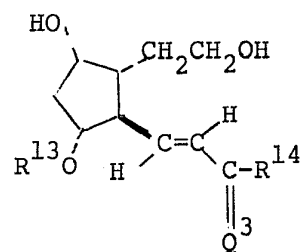


LXXII

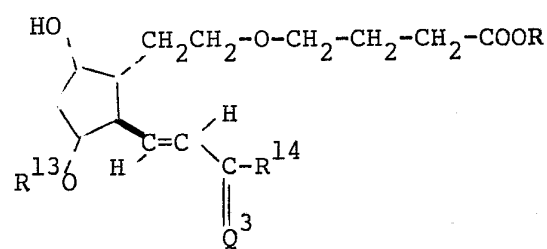
Reaktionsskema B



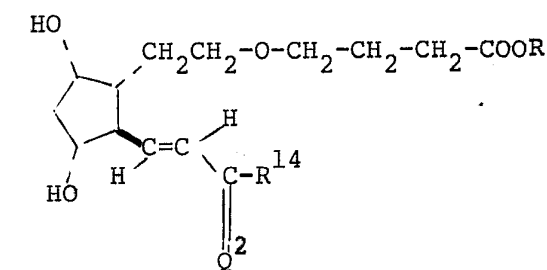
LXXIII



LXXIV



LXXV

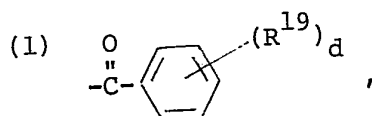


LXXVI

0

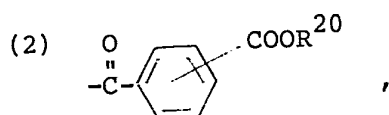
I reaktionsskemaet A har R^2 og R^3 de samme betydninger som angivet ovenfor, hvilket vil sige, at de er ens eller forskellige og er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer. Endvidere er R^{11} $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, R^{12} er

5



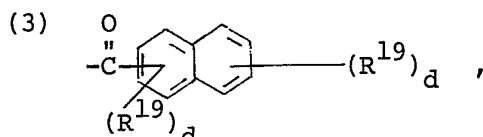
hvor R^{19} er alkyl med 1-4 carbonatomer, phenylalkyl med 7-10 carbonatomer eller nitro, og d er 0-5, idet dog ikke mere end to af grupperne R^{19} er andet end alkyl, og det samlede antal carbonatomer i R^{19} -grupperne ikke overskrider 10 carbonatomer,

15



hvor R^{20} er alkyl med 1-4 carbonatomer,

20



hvor R^{19} og d har de ovenfor angivne betydninger, eller

(4) acetyl.

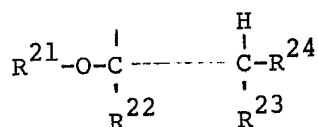
25 Anvendelsen af acetyl eller p-phenylbenzoyl er i og for sig kendt, se Corey et al., J. Am. Chem. Soc., 93, 1491 (1971).

I reaktionsskema A er endvidere R^{13} en "blokerende gruppe", dvs. en hvilken som helst gruppe, der erstatter hydrogen i hydroxylgrupperne, og ikke angribes af eller reagerer med de reagenser, der anvendes i de respektive omdannelser, i samme grad som hydroxylgruppen, og derefter kan erstattes med hydrogen i et senere trin af fremstillingen af de prostaglandinlignende slutprodukter. Der kendes flere forskellige blokerende grupper, f.eks. tetrahydropyranyl og substitueret tetrahydropyranyl
30 (se Corey, Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research. XII, Organic Synthesis, side 51-79,
35

0

1969). De blokeringsgrupper, der har vist sig anvendelige i det foreliggende tilfælde, omfatter (a) tetrahydropyranyl, (b) tetrahydrofuranyl og (c) en gruppe af formelen

5



hvor R^{21} er alkyl med 1-18 carbonatomer, cycloalkyl med 3-10 carbonatomer, aralkyl med 7-12 carbonatomer, phenyl eller phenyl, der er substitueret med 1, 2 eller 3 alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, R^{22} og R^{23} er ens eller forskellige og er hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer, phenyl eller phenyl, der er substitueret med 1, 2 eller 3 alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, eller tilsammen er $-(\text{CH}_2)_a-$ eller $-(\text{CH}_2)_b-\text{O}-(\text{CH}_2)_c-$, hvor a er 3, 4 eller 5, b er 1, 2 eller 3, og c er 1, 2 eller 3, idet dog $b + c$ er 2, 3 eller 4, og R^{24} er hydrogen eller phenyl.

I reaktionsskema A er endelig Q^2 $\text{H} \diagup \text{OH}$, og Q^3 er $\text{H} \diagup \text{OR}^{13}$, hvor R^{13} er en blokerende gruppe som defineret ovenfor.

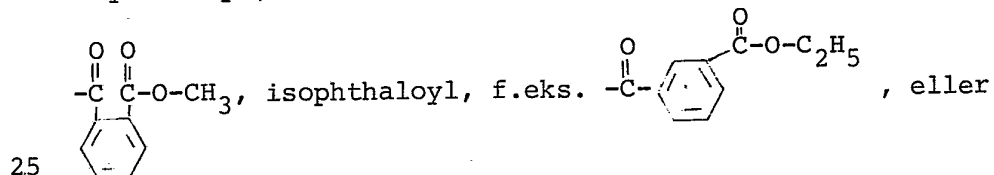
20 Iodlactonen af formelen LXIII er kendt, se f.eks. E.J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc., 91, 5675 (1969) og 92, 397 (1970). Den fås i racemisk eller optisk aktiv (+ eller -) form. Til opnåelse af racemiske produkter, anvendes den racemiske form, og til opnåelse af optisk aktive produkter med samme konfiguration 25 som de naturligt forekommende prostaglandiner anvendes den venstredrejende (-) form.

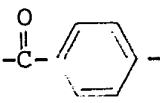
Til fremstilling af forbindelsen LXIV ved erstatning af hydrogenet i hydroxylgruppen i 4-stillingen med acylgruppen R^{12} anvendes i og for sig kendte metoder. Således kan f.eks. en aromatisk syre af formlen R^{12}OH , hvor R^{12} har de ovenfor angivne 30 betydninger, f.eks. benzoesyre, omsættes med forbindelsen LXIII i nærværelse af et dehydratiseringsmiddel, f.eks. svovlsyre, zinkchlorid eller phosphorylchlorid, eller der kan anvendes et anhydrid af den aromatiske syre af formlen $(\text{R}^{12})_2\text{O}$, f.eks. benzoesyreanhydrid. 35

0

Fortrinsvis omsættes imidlertid et acylhalogenid $R^{12}Cl$, f.eks. benzoylchlorid, med forbindelsen LXIII i nærværelse af et hydrogenchloridoptagende middel som f.eks. en tertiær amin såsom pyridin eller triethylamin. Reaktionen udføres under forskellige betingelser efter i og for sig kendte metoder. Almindeligvis anvendes der milde betingelser, f.eks. 20-60°C, og sammenbringen af reaktanterne i et flydende medium, f.eks. overskud af pyridin eller et indifferent opløsningsmiddel såsom benzen, toluen eller chloroform. Acyleringsmidlet anvendes i 10 støkiometrisk mængde eller i overskud.

Som eksempler på R^{12} -grupper, indført gennem en syre ($R^{12}OH$), et anhydrid ($(R^{12})_2O$) eller et acylchlorid ($R^{12}Cl$), kan nævnes benzoyl, substitueret benzoyl, f.eks. (2-, 3- eller 4-)methylbenzoyl, (2-, 3- eller 4-)ethylbenzoyl, (3-, 3- eller 15 4-)isopropylbenzoyl, (2-, 3- eller 4-)tert.butylbenzoyl, 2,4-dimethylbenzoyl, 3,5-dimethylbenzoyl, 2-isopropyltolyl, 2,4,6-trimethylbenzoyl, pentamethylbenzoyl, α -phenyl-(2-, 3- eller 4-)tolyl, 2-, 3- eller 4-phenethylbenzoyl, 2-, 3- eller 4-nitrobenzoyl, (2,4-, 2,5- eller 3,5-)dinitrobenzoyl, 4,5-dimethyl- 20 -2-nitrobenzoyl, 2-nitro-6-phenethylbenzoyl, 3-nitro-2-phenethylbenzoyl, mono-esterificeret phthaloyl, f.eks.



terephthaloyl, f.eks. , (1- eller 2-)naphthoyl og substitueret naphthoyl, f.eks. (2-, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-)methyl-1-naphthoyl, (2- eller 4-)ethyl-1-naphthoyl, 2-isopropyl-1-naphthoyl, 4,5-dimethyl-1-naphthoyl, 6-isopropyl-4-methyl-1-naphthoyl, 8-benzyl-1-naphthoyl, (3-, 4-, 5- eller 8-)nitro-1-naphthoyl, 4,5-dinitro-1-naphthoyl, (3-, 4-, 6-, 7- eller 8-)methyl-2-naphthoyl, 4-ethyl-2-naphthoyl og (5- eller 8-)nitro-2-naphthoyl. Hvis acylchloridet ikke kan fås som sådant, 35 fremstilles det ud fra den tilsvarende syre og phosphorpen-

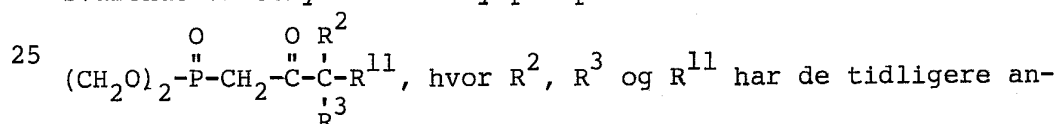
chlorid på kendt måde. Det er at foretrække, at reaktanten af formelen $R^{12}OH$, $(R^{12})_2O$ eller $R^{12}Cl$ ikke indeholder store hindrende substituentter, f.eks. tert.butyl, ved begge ring-carbonatomerne ved siden af carbonyl-tilslutningsstedet.

5 Forbindelsen LXV fås derefter ved af-iødering af forbindelsen LXIV under anvendelse af et reagens, der ikke reagerer med lactonringen eller molekyldelen OR^{12} , f.eks. zinkstøv, natriumhydrid, hydrazin-palladium, hydrogen og Raney-nikkel eller platin. Særlig at foretrække er tributyltinhydrid i benzen
10 ved ca. $25^{\circ}C$ med 2,2'-azobis-(2-methylpropionitril) som initiator.

Forbindelsen LXVI fås ved demethylering af forbindelsen LXV med et reagens, der ikke angriber molekyldelen OR^{12} , f.eks. bortribromid eller -trichlorid. Denne reaktion udføres fortrinsvis i et indifferent opløsningsmiddel ved en temperatur mellem ca. 0 og ca. 5°C .

Forbindelsen LXVII fås ved oxidation af $\text{-CH}_2\text{OH}$ i forbindelsen LXVI til -CHO , idet der undgås sønderdeling af lactonringen. Anvendelige reagenser til dette formål er f.eks. dichromatsvovlsyre, Jones-reagens og blytetraacetat, og særlig at foretrække er Collins'-reagens (pyridin-CrO_3) ved en temperatur mellem ca. 0 og ca. 10°C .

Forbindelsen LXVIII fås ved en Wittig-alkylering af forbindelsen LXVII under anvendelse af natriumderivatet af et tilsvarende dimethyl-2-oxoalkylphosphonat af formlen



givne betydninger. Trans-enonlactonen fås stereospecifikt (se D.H. Wadsworth et al., J. Org. Chem., bind 30, side 680, 1965).

30 Forbindelsen LXIX fås som en blanding af α - og β -hydroxy-
isomere ved reduktion af forbindelsen LXVIII. Til denne reduk-
tion anvendes et hvilket som helst kendt ketonisk carbonylreduk-
tionsmiddel, som ikke reducerer ester- eller syregrupper eller
35 carbon-carbon-dobbeltbindinger, da dette er uønsket. Eksempler
på sådanne reduktionsmidler er metalborhydriderne, især na-

0

trium-, kalium- og zinkborhydrid, lithium(tri-tert.butoxy)aluminiumhydrid, metaltrialkoxymorhydrid, f.eks. natriumtrimethoxyborhydrid, lithiumborhydrid, diisobutylaluminiumhydrid, samt, når en reduktion af carbon-carbon-dobbelbindinger ikke

5 er noget problem, boranerne som f.eks. disiamylboran(bis-3-methyl-2-butylboran). Til opnåelse af forbindelser med samme konfiguration som naturlige prostaglandiner skilles α -formen af forbindelsen LXIX fra β -isomeren ved silicagelchromatografi på i og for sig kendt måde.

- 10 Forbindelsen LXX fås derefter ved desacylering af forbindelsen LXIX med et alkalimetallcarbonat, f.eks. kaliumcarbonat, i methanol ved ca. 25°C.

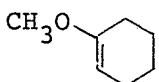
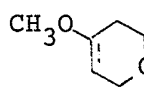
Lactonen LXXI fås ved erstatning af hydrogenatomerne i hydroxylgrupperne i forbindelsen LXX med en blokerende gruppe.

- 15 Når den blokerende gruppe er tetrahydropyranyl eller tetrahydrofuranyl, anvendes det pågældende reagens, f.eks. 2,3-dihydropyran eller 2,3-dihydrofuran i et indifferent opløsningsmiddel såsom dichlormethan i nærværelse af et syre-kondenserende middel såsom p-toluensulfonsyre eller pyridinhydrochlorid. Reagenset
- 20 anvendes i et ringe overskud, fortrinsvis 1,0-1,2 gange det teoretiske, og reaktionen udføres ved temperaturer mellem ca. 20 og ca. 50°C.

Når den blokerende gruppe er af formen

$R^{21}-O-C(R^{22})-CHR^{23}R^{24}$ som defineret ovenfor, er det pågældende

- 25 reagens en vinylether, f.eks. isobutylvinylether eller en hvilken som helst anden vinylether af formen $R^{21}-O-C(R^{22})=CR^{23}R^{24}$, hvor R^{21} , R^{22} , R^{23} og R^{24} har de ovenfor angivne betydninger, eller en umættet cyclisk eller heterocyclisk forbindelse, f.eks. 1-cyclohex-1-yl-methylether

- 30  eller 5,6-dihydro-4-methoxy-2H-pyran , se

C.B. Reese et al., J. Am. Chem. Soc., 89, 3366 (1967). Reaktionsbetingelserne for sådanne vinylethere og umættede forbindelser er som angivet ovenfor for dihydropyran.

- 35 Lactolen LXXII fås ved reduktion af lactonen LXXI uden reduktion af den ethyleniske gruppe. Til dette formål anvendes

0

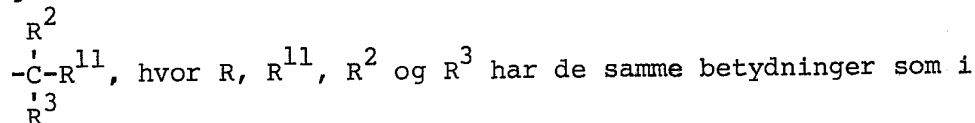
diisobutylaluminiumhydrid på kendt måde, og reduktionen foretages fortrinsvis ved en temperatur mellem -60 og -70°C .

Ved omdannelsen $\text{LXIX} \rightarrow \text{LXX} \rightarrow \text{LXXI} \rightarrow \text{LXXII}$ bevares sidekædens stereokemi. En 3- α -forbindelse LXIX giver således
5 en 3- α -forbindelse LXXII.

Fremstillingen af en lactol af formelen LXXII med specielle betydninger af R^2 , R^3 og R^{11} er rapporteret af E.J. Corey et al., først i racemisk form i J. Am. Chem. Soc., 91, 5675 (1969) og senere i optisk aktiv form i J. Am. Chem. Soc., 92,
10 397 (1970).

I reaktionsskema B er der vist de hidtil ukendte reaktionstrin, hvorved lactolen LXXIII omdannes til reaktionsproduktet LXXVI af 5-oxa-PGF $_{\alpha}$ -typen.

15 I reaktionsskemaet B har R^{13} , Q^2 og Q^3 de samme betydninger som i reaktionsskema A, og R^{14} er



20 reaktionsskema A.

Alkoholen LXXIV fås ved reduktion af lactolen LXXIII, f.eks. med vandig methanolisk eller ethanolisk natriumborhydrid. Alternativt og fortrinsvis fås alkoholen LXXIX ved en ét-trinsreduktion af en lacton af formelen LXXI, f.eks. med lithiualuminium-
25 hydrid eller diisobutylaluminiumhydrid ved $0-35^{\circ}\text{C}$.

Til fremstilling af forbindelsen LXXV anvendes en Williamson-syntese. Således kondenseres f.eks. alkoholen LXXIV med et halogenbutyrat eller en anden tilsvarende halogenforbindelse omfattet af formelen $\text{Hal}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}$, hvor Hal er chlor, brom
30 eller iod. Normalt udføres reaktionen i nærværelse af en base såsom n-butyllithium, phenyllithium, triphenylmethyllithium, natriumhydrid eller kalium-tert.butoxid. Alternativt og fortrinsvis anvendes der et ortho-4-brombutyrat af formelen

$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OR})_3$, hvor R er alkyl med 1-3 carbonatomer. Sådanne reagenser fås i handelen eller fremstilles efter kendte metoder, f.eks. ud fra en halogenitril over det tilsvarende imi-
35

0

noesterhydrohalogenid. Kondensationen udføres hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran eller dimethylsulf-oxid eller, specielt hvis der anvendes en organolithiumforbindelse, fortrinsvis i dimethylformamid eller hexamethylphosphor-
5 amid. Reaktionen foregår glat ved temperaturer mellem -20 og 50°C , men udføres fortrinsvis og hensigtsmæssigt ved ca. 25°C . Efter kondensationen fås forbindelsen LXXV efter kendte metoder, f.eks. ved hydrolyse i kold fortyndet mineralsyre.

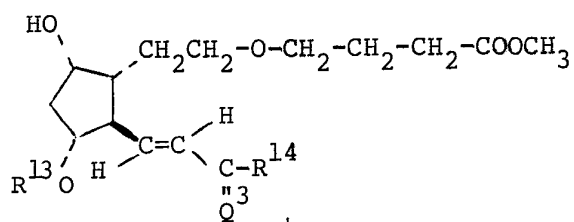
Reaktionsproduktet LXXVI af 5-oxa-PGF $_{\alpha}$ -typen fås fra
10 LXXV-mellemproduktet ved hydrolyse af de blokerende grupper, f.eks. i fortyndet eddikesyre, vandig citronsyre eller vandig phosphorsyre/tetrahydrofuran.

I reaktionsskema C er der vist omdannelsen af mellempro-
15 dukterne LXXV i reaktionsskema B til reaktionsprodukterne LXXIX af PGF $_{\alpha}$ -typen. I reaktionsskemaet C har R^{13} , R^{14} , Q^2 og Q^3 de ovenfor angivne betydninger, og R^1 er hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer.

0

Reaktionsskema C

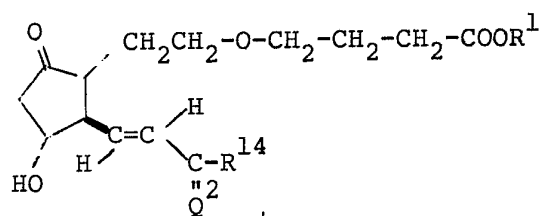
5



LXXV

flere trin

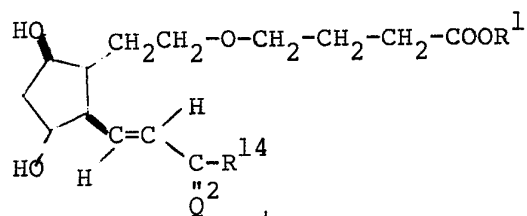
10



LXXVII

15

20

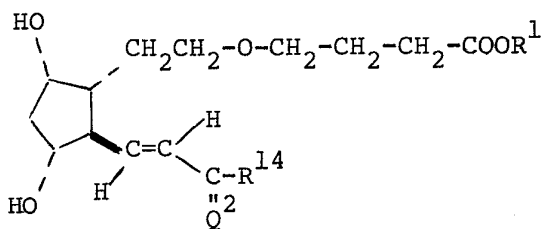


LXXVIII

25



30



LXXIX

0

Reaktionsprodukterne LXXVIII af PGF₁-typen fås ved carbonylreduktion af de tilsvarende forbindelser LXXVII af PGE₂-typen, og der fås herved i samme reaktion de tilsvarende forbindelser LXXIX ifølge opfindelsen af PGF₁-typen. Således giver f.eks. carbonylreduktion af 5-oxa-PGE₁ en blanding af 5-oxa-PGF_{1α} og 5-oxa-PGF_{1β}.

Disse ringcarbonylreduktioner udføres efter kendte metoder til ringcarbonylreduktioner i kendte prostansyrederivater, se f.eks. Bergstrom et al., Arkiv Kemi 19, 563 (1963), 10 Acta. Chem. Scand., 16, 969 (1962) og britisk patentskrift nr. 1.097.533. Der kan anvendes et hvilket som helst reduktionsmiddel, der ikke reagerer med carbon-carbon-dobbeltbindinger eller estergrupper, men foretrukne reagenser er lithium(tri-tert.butoxy)aluminiumhydrid, metalborhydriderne, især natrium-, 15 kalium- og zinkborhydrid, samt metaltrialkoxyborhydriderne, f.eks. natriumtrimethoxyborhydrid. Blandingerne af α- og β-hydroxyreduktionsprodukterne opdeles i de enkelte α- og β-isomere ved metoder, der er kendt til adskillelse af analoge par af kendte isomere prostansyrederivater, se f.eks. Bergstrom et al. 20 som nævnt ovenfor, Granstrom et al., J. Biol. Chem., 240, 457 (1965) og Green et al., J. Lipid Research 5, 117 (1964). Særlig at foretrække som adskillelsmetoder er søjlechromatografi, adskillelseschromatografi, både med normal og omvendt fase, præparativ tyndtlagschromatografi og modstrømsfordeling.

25

I reaktionsskema D er der vist omdannelsen af lactonen LXVIII til lactolen LXXXVII, der er anvendelig til fremstilling af 5-oxa-15-alkyl-PGF₁-forbindelserne ifølge opfindelsen. I reaktionsskema D har R², R³, R¹¹, R¹², R¹³ og ~ de samme betydninger som angivet for reaktionsskema A, Q⁵ er R^{6'}-OH, hvor 30 R^{6'} er alkyl med 1-4 carbonatomer, og Q⁶ er R^{6'}-OR¹³, hvor R¹³ og R^{6'} har de ovenfor angivne betydninger.

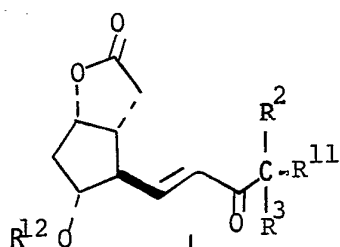
0.

Med hensyn til udgangsforbindelsen LXVIII henvises til reaktionsskema A og det i forbindelse dermed angivne. Mellemproduktet LXXXIV fås ved erstatning af sidekæde-oxogruppen med Q^5 ved en sædvanlig Grignard-reaktion under anvendelse af $R^{6'}MgHal$, hvor $R^{6'}$ er alkyl med 1-4 C-atomer. Derefter fjernes acylgruppen R^{12} ved hydrolyse, og hydrogenatomerne i hydroxylgrupperne erstattes med blokerende grupper R^{13} på den i forbindelse med reaktionsskema A beskrevne måde. Til sidst fås lactolen LXXXVII ved reduktion af lactonen LXXXVI på den måde, der er beskrevet ovenfor i forbindelse med reaktionsskemaet A.

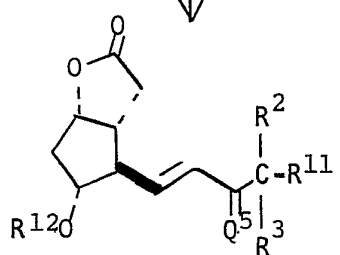
0

Reaktionsskema D

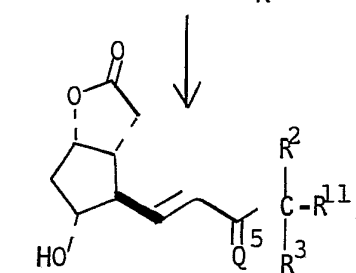
5



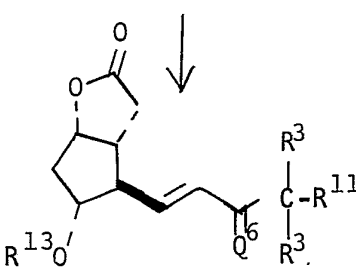
10



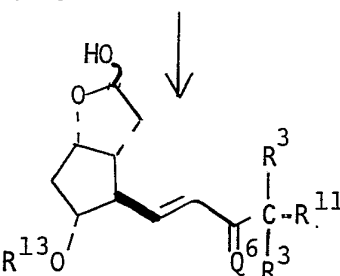
15



20



25



30

35

0

De ønskede 15-alkylprodukter fås ud fra lactonen LXXXVI, med eller uden isolering af lactolen LXXXVII, efter den metode, der er beskrevet ovenfor i forbindelse med reaktionsskema B. De 15-R- og 15-S-isomere adskilles på kendt måde, f.eks. ved silicagelchromatografi, enten på lactolstadiet eller slutproduktstadiet.

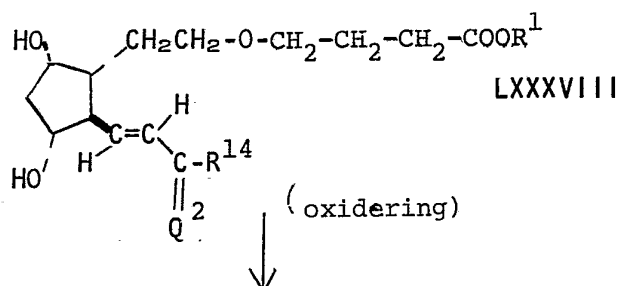
I reaktionsskema E er der vist en hensigtsmæssig metode til opnåelse af 5-oxa-15-alkylprodukterne ud fra tilsvarende 5-oxa-forbindelser af PGF-typen som angivet bredt ved form-
10 len LXXXVIII. I reaktionsskema E har R^{14} , $R^{6'}$ og Q^2 og $\sim$ de samme betydninger som ovenfor, G er alkyl med 1-4 carbonatomer, aralkyl med 7-12 carbonatomer, phenyl eller phenyl, der er substitueret med 1 eller 2 fluor- eller chloratomer eller alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, og R^{15} er hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer eller silyl af formlen $-\text{Si}(\text{G})_3$, hvor G har den ovenfor angivne betydning. De forskellige grupper G i en molekyl $-\text{Si}(\text{G})_3$ kan være ens eller forskellige. Således kan f.eks. $-\text{Si}(\text{G})_3$ være trimethylsilyl, dimethyl(tert.butyl)silyl, dimethylphenylsilyl eller methylphenylbenzylsilyl. Eksempler på al-
15 kyl med 1-4 carbonatomer er methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl og tert.butyl. Eksempler på aralkyl med 7-12 carbonatomer er benzyl, phenethyl, α -phenylethyl, 3-phenylpropyl, α -naphthylmethyl og 2-(β -naphthyl)-ethyl, og eksempler på phenyl substitueret med 1 eller 2 fluor- eller chloratomer eller alkylgrupper med 1-4 carbonatomer er p-chlorphenyl, m-fluorphenyl, o-tolyl, 2,4-dichlorphenyl, p.tert.butylphenyl, 4-chlor-2-methylphenyl og 2,4-dichlor-3-methylphenyl.
20

Denne metode er velkendt til fremstilling af 15-alkyl-prostaglandiner, se sydafrikansk patentskrift nr. 2482 fra 3. maj
30 1972 eller belgisk patentskrift nr. 766.682, Derwent nr. 72109S.

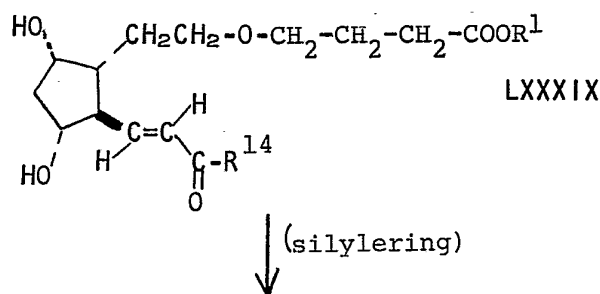
0

Reaktionsskema E

5

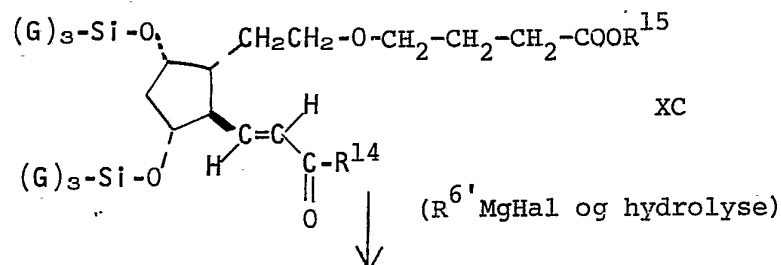


10



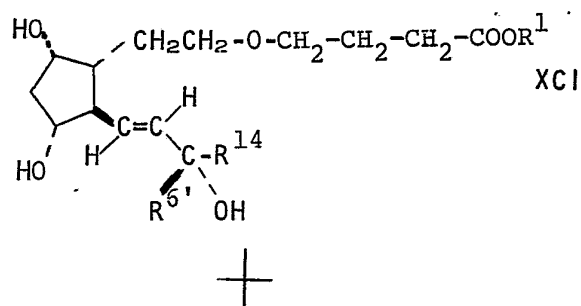
15

20

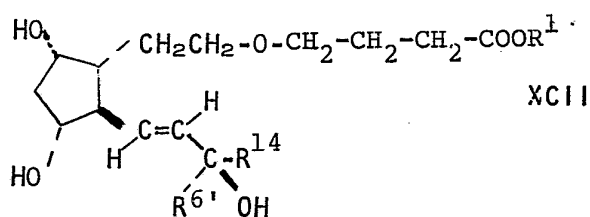


25

30



35



0

Syrerne og estrene af formelen LXXXVIII, der fås ved reaktionerne i skemaerne B og C, omdannes til de tilsvarende mellemprodukt-15-oxo-syrer og -estere af formelen LXXXIX ved oxidation med sådanne reagenser som f.eks. 2,3-dichlor-5,6-

5 -dicyano-1,4-benzoquinon, aktiveret mangandioxid eller nikkelperoxid, se Fieser et al., "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., side 215, 637 og 731.

Som det videre fremgår af reaktionsskema E omdannes mellemproduktet LXXXIX til et silylderivat af formelen XC, hvil-

10 ket sker efter kendte metoder, se f.eks. Pierce, "Silylation of Organic Compounds", Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois (1968). Begge hydroxygrupperne i reaktanten LXXXIX bliver der-

ved omdannet til $-O-Si(G)_3$, hvor G har de ovenfor angivne betydninger, og der anvendes tilstrækkeligt af silyleringsmidlet

15 til dette formål efter kendte metoder. Når R^1 i mellemproduktet LXXXIX er hydrogen, omdannes gruppen $-COOH$ som defineret sædvanligvis til $-COO-Si(G)_3$, idet der anvendes yderligere silyleringsmiddel til dette formål. Denne sidste omdannelse

ophjælpes ved overskud af silyleringsmiddel og forlænget be-

20 handling. Når R^1 i formelen LXXXIX er alkyl med 1-3 carbonatomer, vil R^{15} i formelen XC også være alkyl med 1-3 carbonatomer. De

til disse omdannelser nødvendige silyleringsmidler er kendte forbindelser eller kan fremstilles efter kendte metoder, se f.eks. Post, "Silicones and Other Organic Silicon Compounds",

25 Reinhold Publishing Corp., New York, N.Y. (1949).

Silyl-mellemproduktet af formelen XC omdannes til de endelige forbindelser af formlerne XCI + XCII ved, at silylforbindelsen først omsættes med et Grignard-reagens af formelen $R^{6'}MgHal$, hvor $R^{6'}$ er alkyl med 1-4 carbonatomer, og Hal er

30 chlor, brom eller iod, men fortrinsvis brom. Denne reaktion udføres på sædvanlig måde for Grignard-reaktioner, idet der anvendes diethylether som reaktionsopløsningsmiddel og mættet vandig ammoniumchlorid-opløsning til hydrolyse af Grignard-komplekset. Den således opnåede tertiære disilyl- eller trisilylalko-

35 hol hydrolyseres derefter med vand til fjernelse af silylgrupperne. Til dette formål er det fordelagtigt at anvende en blan-

0

ding af vand og tilstrækkeligt af et med vand blandbart opløsningsmiddel, f.eks. ethanol, til opnåelse af en homogen reaktionsblanding. Hydrolysen er sædvanligvis afsluttet på 2-6 timer ved 25°C, og den udføres hensigtsmæssigt i en atmosfære af

5 en indifferent gas, f.eks. nitrogen eller argon.

Den blanding af 15-S- og 15-R-isomere, der fås ved denne Grignard-reaktion og hydrolyse, adskilles efter kendte metoder til adskillelse af blandinger af prostansyrederivater, f.eks. ved chromatografi på neutral silicagel. I nogle tilfælde

10 de er de lavere alkylestere, især methylesterner, af et par 15-S- og 15-R-isomere lettere at adskille ved silicagelchromatografi end de tilsvarende syrer, og i de tilfælde er det fordelagtigt at esterificere blandingen af syrer som beskrevet nedenfor, adskille de to estere og derefter, om ønsket, hydrolysere ester-

15 ne efter kendte metoder til hydrolyse af prostaglandiner af F-typen.

Ved de i reaktionsskemaerne A-E viste procestrin opnås der optisk aktive forbindelser ud fra optisk aktive mellemprodukter. Når der anvendes racemiske mellemprodukter i reaktioner

20 svarende til reaktionerne i reaktionsskemaerne A-E, og der fås racemiske produkter, kan disse racemiske produkter anvendes i deres racemiske form, eller de kan, hvis det foretrækkes, opspaltes i de optisk aktive isomere efter kendte metoder.

Hvis f.eks. den endelige forbindelse er en fri syre, opspaltes den racemiske form eller dl-formen deraf i d- og l-formerne ved omsætning af den frie syre på kendt måde med en optisk aktiv base, f.eks. brucin eller strychnin, til dannelse af

25 en blanding af to diastereoisomere, som adskilles på kendt måde, f.eks. fraktioneret krystallisation, til dannelse af de særskilte diastereoisomere salte. Den optisk aktive syre fås derefter

30 ved behandling af saltet med en syre på kendt måde.

Som omtalt ovenfor fører de i reaktionsskemaerne A-E viste reaktioner enten til syrer (R^1 = hydrogen) eller til estere (R^1 = alkyl med 1-3 carbonatomer). Når der er fremstillet en syre, og der ønskes en alkylester, udføres esterificeringen fordelagtigt ved interaktion af syren med et tilsvarende diazocar-

35

0

bonhydrid. Ved anvendelse af diazomethan fås der f.eks. methyl-esterne og på lignende måde giver anvendelse af diazoethan henholdsvis ethylesterne.

Esterificeringen af diazocarbonhydrider udføres ved sam-
5 menblanding af en opløsning af diazocarbonhydridet i et indif-
ferent opløsningsmiddel, fortrinsvis i ethylether, med syre-reak-
tanten, fortrinsvis i det samme eller et andet indifferent for-
tyndningsmiddel. Efter afslutning af esterificeringsreaktionen
fjernes opløsningsmidlet ved afdampning, og esteren renses om
10 ønsket på sædvanlig måde, fortrinsvis ved chromatografi. Det er
at foretrække, at berøringen af syre-reaktanterne med diazocar-
bonhydridet ikke varer længere end, hvad der er nødvendig til
hidføring af den ønskede esterificering, fortrinsvis mellem ca. 1
og ca. 10 minutter, for derved at undgå uønskede molekylandrin-
15 ger. Diazocarbonhydrider er kendte forbindelser eller kan frem-
stilles efter kendte metoder, se f.eks. Organic Reactions, John
Wiley and Sons., Inc., New York, N.Y., bind 8, side 389-394
(1954).

En alternativ metode til esterificering af carboxyldelen
20 i syreforbindelserne omfatter omdannelse af den frie syre til
det tilsvarende sølvsalt efterfulgt af en interaktion af dette
salt med et alkyliodid. Eksempler på hertil egnede iodider er
methyliodid og ethyliodid. Sølvsaltene fremstilles efter kendte
metoder, f.eks. ved opløsning af syren i kold fortyndet vandig
25 ammoniak, afdampning af overskud af ammoniak ved formindsket
tryk og derpå følgende tilsætning af den støkiometriske mængde
sølvnitrat.

De slutprodukter, der fås i form af den frie syre, om-
dannes til farmakologisk acceptable salte ved neutralisation med
30 passende mængder af en uorganisk eller organisk base. Disse om-
dannelser udføres på forskellige kendte måder, der vides at være
almindeligt anvendelige til fremstilling af uorganiske salte,
f.eks. metal- eller ammoniumsalte, aminosyreadditionssalte og kva-
ternære ammoniumsalte. Valget af metode afhænger til dels af op-
35 løselighedsegenskaberne for det specielle salt, der skal frem-

0 stilles. I tilfælde af uorganiske salte er det sædvanligvis
hensigtsmæssigt at opløse syren i vand indeholdende den stø-
kiometriske mængde af et hydroxid, carbonat eller bicarbonat
svarende til det ønskede uorganiske salt. Således vil f.eks.
5 anvendelse af natriumhydroxid, natriumcarbonat eller natrium-
bicarbonat give en opløsning af natriumsaltet. Afdampning af
vandet eller tilsætning af et med vand blandbart opløsningsmid-
del af moderat polaritet, f.eks. en lavere alkanol eller en la-
vere alkanon, giver det faste uorganiske salt.

10

De følgende eksempler skal tjene til nærmere illustre-
ring af fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen.

Alle de deri anførte infrarøde absorptionsspektre er
målt på et infrarødt spektrofotometer af typen Perkin-Elmer
15 Model 421, og undtagen når andet er angivet, er der anvendt
ufortyndede prøver.

De ultraviolette spektre er målt på et spektrofotome-
ter af typen Cary Model 15.

20 NMR-spektrene er målt på et Varian A-60-spektrofotome-
ter på deutorochloroform-opløsninger med tetramethylsilan som
intern standard ("downfield").

Massespektrene er målt på et Atlas CH-4 massespektro-
meter med en TO-4 kilde (ioniseringsspænding 70 ev).

25 Opsamlingen af chromatografiske eluat-fraktioner påbe-
gyndes, når eluat-fronten når bunden af søjlen.

Den anvendte betegnelse "brine" refererer til en mæt-
tet vandig natriumchlorid-opløsning.

30 Det A-IX-opløsningsmiddelsystem, der er anvendt til
tyndtlagschromatografi, er fremstillet ud fra ethylacetat/-
eddikesyre/-2,2,4-trimethylpentan/vand (90:20:50:100) ifølge
M. Hamberg og B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 241, 257 (1966).

Opløsningsmidlet "Skellysolve-B" er en blanding af iso-
mere hexaner.

0

Silicagel-chromatografien er ment som omfattende eluering, opsamling af fraktioner og forening af de fraktioner, der ved TLC (tyndtlagschromatografi) viser sig at indeholde det ønskede produkt fri for udgangsforbindelse og urenheder.

5

Eksempel 1

Fremstilling af 5-oxa-PGF_{1α}-methylester

A. 3α-Benzoyloxy-2β-carboxaldehyd-5α-hydroxy-1α-cyclopentan-

10

eddikesyre-γ-lacton

(Reaktionsskema A, formel LXVII: $R^{12} = \text{benzoyl}$)

a. Til en blanding af 75 g venstredrejende (-) 3α-hydroxy-5α-hydroxy-4-iod-2β-methoxymethyl-1α-cyclopentan-eddikesyre-γ-lacton af formlen LXIII (E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 92, 297, 1970) i 135 ml tør pyridin sættes under en nitrogenatmosfære 30,4 ml benzoylchlorid under køling for at holde temperaturen på mellem ca. 20 og ca. 40°C. Omrøringen fortsættes i yderligere 30 minutter, og derefter tilsættes ca. 250 ml toluen, og blandingen koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen opløses i 1 liter ethylacetat, vaskes med 10% svovlsyre, brine, mættet vandig natriumbicarbonat-opløsning og brine. Ethylacetat-opløsningen tørres over natriumsulfat og indampes under formindsket tryk, hvorved der fås 95 g af en olie. Krystallisation af denne olie giver den tilsvarende 3α-benzoyloxyforbindelse af formlen LXIV med smp. 84-86°C, $[\alpha]_D^{+7} (\text{CHCl}_3)$, infrarøde spektral-absorptioner ved 1768, 1722, 1600, 1570, 1490, 1275, 1265, 1180, 1125, 1090, 1060, 1030 og 710 cm^{-1} , og NMR-spidses ved 2,1-3,45, 3,3, 3,58, 4,38, 5,12, 5,51, 7,18-7,58 og 7,83-8,05δ.

b. Iodgruppen fjernes derefter på følgende måde: Til en opløsning af 60 g af den ovenfor opnåede benzoyloxy-forbindelse i 240 ml tør benzen sættes ca. 60 mg 2,2'-azobis-(2-methylpropionitril), hvorefter blandingen køles til 15°C og tilsættes en opløsning af 75 g tributyltinhydrid i 600 ml ether under omrøring med en sådan hastighed, at der opretholdes en kontinuert reaktion ved ca. 25°C. Når reaktionen er fuldstændig som påvist

0

ved TLC, koncentrerer blandingen under formindsket tryk til en olie. Denne olie blandes med 600 ml Skellysolve B og 600 ml vand og omrøres i 30 minutter. Det vandige lag indeholdende reaktionsproduktet skilles fra og blandes med 450 ml ethylacetat og til-

5 strækkeligt fast natriumchlorid til mætning af den vandige fase. Ethylacetat-laget, der nu indeholder reaktionsproduktet, skilles fra, tørres over magnesiumsulfat og inddampes under formindsket tryk til en olie. Der fås herved 39 g af den iodfrie forbindelse af formlen LXV. En analyseprøve viser $[\alpha]_D -99^\circ$ (CHCl_3), infrarød spektral-absorptioner ved 1775, 1715, 1600, 1585, 1490, 1315, 1275, 1180, 1110, 1070, 1055, 1015 og 715 cm^{-1} , NMR-spids-
10 ser ved 2,5-3,0, 3,25, 3,34, 4,84-5,17, 5,17-5,4, 7,1-7,5 og 7,8-8,05 δ , og massespektral-spidses ved 290, 168, 105 og 77.

c. Den opnåede 2 β -methoxymethyl-forbindelse ændres til

15 hydroxymethylforbindelsen af formlen LXVI på følgende måde: Til en kold (0-5°C) opløsning af 20 g af den på den ovenfor beskrevne måde opnåede iodfrie methoxymethylacton i 320 ml dichlormethan under nitrogen sættes dråbevis under kraftig omrøring en opløsning af 24,8 ml bortribromid i 320 ml dichlormethan i lø-

20 bet af 50 minutter ved 0-5°C. Omrøringen og kølingen fortsættes i 1 time, og når reaktionen er afsluttet som påvist ved TLC, tilsættes der forsigtigt en opløsning af 78 g natriumcarbonat-monohydrat i 200 ml vand. Blandingen omrøres ved 0-5°C i 10-15 minutter, hvorefter den mættes med natriumchlorid, og di-

25 chlormethan-laget skilles fra. Yderligere dichlormethan-ekstrakter af det vandige lag forenes med hoved-dichlormethanopløsnin-gen, og de samlede opløsninger skylles med brine, tørres over natriumsulfat og inddampes under formindsket tryk til en olie. Der fås herved 18,1 g af 2 β -hydroxymethylforbindelsen LXVI. En

30 analyseprøve viser smp. 116-118°C, $[\alpha]_D -80^\circ$ (CHCl_3), infrarød spektral-absorptioner ved 3460, 1735, 1708, 1600, 1580, 1490, 1325, 1315, 1280, 1205, 1115, 1090, 1070, 1035, 1025, $730\text{ og }720\text{ cm}^{-1}$ og NMR-spidses ved 2,1-3,0, 3,58, 4,83-5,12, 5,2-5,45, 7,15-7,55 og 7,8-8,0 δ .

35 d. Den i overskriften nævnte 2 β -carboxaldehyd-forbindelse fremstilles på følgende måde: Til en blanding af 250 ml dichlor-

0 methan og Collins' reagens fremstillet ud fra 10,5 g chrom-
trioxid og 16,6 ml pyridin, kølet til 0°C, sættes under om-
røring en kold opløsning af 5,0 g af hydroxymethylforbindelsen
fra trin c i 50 ml dichlormethan. Efter omrøring i yderlige-
5 re 10 minutter fås det i overskriften nævnte mellemprodukt af
formlen LXVII, som anvendes direkte uden isolering i følgende
trin B.

10 B. 2β-[(3S)-3-[Tetrahydropyran-2-yl]oxy]-trans-1-octenyl]-5α-
-hydroxy-3α-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1α-cyclopentan-

-acetaldehyd-γ-lactol

(Formel LXXII: $Q^3 = H$  OTHP, R^2 og $R^3 = H$, $R^{11} = n\text{-butyl}$,
 $R^{13} = \text{THP}$)

(Reaktionsskema A)

15 a. Forbindelsen LXVIII fremstilles på følgende måde:
Først fremstilles der en opløsning af anionen af dimethyl-2-
-oxoheptyl-phosphonat (E.J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc.,
90, 3247, 1968), og 8,0 g af dette phosphonat sættes i portio-
ner i løbet af 2-3 minutter til en omrørt opløsning af 1,75 g
20 50%'s natriumhydrid i 250 ml tør tetrahydrofuran under nitro-
gen og i forvejen kølet til 5°C. Omrøringen fortsættes ved
ca. 25°C i mindst 1 time, hvorefter blandingen køles til 0°C.
Derefter tilsættes en benzenopløsning af aldehydet af formlen
LXVII fra trin A og omrøringen fortsættes i 1 1/2 time ved
25 ca. 25°C, hvorefter der dråbevis tilsættes 3 ml eddikesyre, og
blandingens koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen ta-
ges op i 400 ml ethylacetat, vaskes med vand og brine, tørres
over natriumsulfat og indampes under formindsket tryk. Rema-
nensen opløses i 50 ml dichlormethan og chromatograferes på
30 500 g silicagel ved hjælp af en elueringsgradient med 25-30%
ethylacetat i Skellysolve B. De fraktioner, der ved TLC
($R_f = 0,58$ i A-IX-systemet) viser sig at være fri for ud-
gangsmateriale ($R_f = 0,31$), forenes og indampes til en olie
af forbindelsen LXVIII (4,0 g). Denne olie giver krystaller,
35 der viser smp. 63-65°C, $[\alpha]_D = -84^\circ$ (CHCl_3), infrarød-absorp-
tioner ved 1775, 1720, 1670, 1630, 1600, 1585, 1490, 1315, 1275,

0 1175, 1115, 1070, 1050, 1025, 980 og 715 cm^{-1} , NMR-spidses ved 0,7-1,9, 2,2-3,1, 4,9-5,45, 6,17, 6,71, 7,2-7,6 og 7,8-8,1, og massespektral-spidses ved 370, 314, 248, 192 og 177.

b. Til en blanding af zinkborhydrid fremstillet ud fra
5 19 g vandfri zinkchlorid og 4,3 g natriumborhydrid i 120 ml tør 1,2-dimethoxyethan under nitrogen og omrørt i 20 timer og derefter kølet til -20°C sættes 10,5 g af den ovenfor fremstillede keton af formlen LXVIII i 55 ml 1,2-dimethoxyethan. Blandingen omrøres ved -20°C i 17 timer, hvorefter den opvarmes til
10 stuetemperatur og omrøres, indtil reaktionen er fuldstændig som påvist ved TLC. Blandingen køles til $0-5^{\circ}\text{C}$ og tilsættes dråbevis 30 ml vand. Efter at hydrolysen er fuldstændig, rystes blandingen med 200 ml ethylacetat og adskilles. Ethylacetat-laget
15 formindsket tryk, hvorved der fås 11,6 g af reaktionsproduktet. α - og β -Isomerene adskilles ved chromatografi på en silicagel-søjle ved gradient-eluering med 35-60% ethylacetat i Skellysolve B. De fraktioner, der indeholder α - eller β -isomeren som påvist ved TLC, forenes og indampes, hvorved der fås henholdsvis
20 5,1 g af produktet af formlen LXIX hvori Q^2 er $\text{H}-\text{C}(\text{OH})$, og 4,15 g af produktet svarende til formlen LXIX, men hvori Q^2 er $\text{H}-\text{C}(\text{OH})$. α -Produktet af formlen LXIX har smp. $71-72^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D -68^{\circ}$ (CHCl_3), infrarød spektral-absorptioner ved 3480, 1720, 1600, 1585, 1490, 1315, 1275, 1175, 1115, 1070, 1050, 1025, 970 og 715, NMR-spidses
25 ved 0,6-1,6, 1,9-3,0, 3,85-4,7, 4,85-5,35, 5,45-5,68, 7,2-7,55 og 7,8-8,055 og massespektral-spidses ved 301, 250, 179 og 105, medens β -produktet svarende til formlen LXIX har smp. $77-78^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D -86^{\circ}$ (CHCl_3), samt IR- og NMR-spektre praktisk taget identisk med α -produktet LXIX.

c. Til en opløsning af 18 g af den ovenfor fremstillede
30 benzoyl-oxy- α -hydroxyoctenyl-forbindelse LXIX i 210 ml methanol under nitrogen sættes 6,75 g kaliumcarbonat, og blandingen omrøres kraftigt i 1 time, hvorefter der tilsættes ca. 210 ml chloroform, og blandingen filtreres. Filtratet indampes under
formindsket tryk til et rumfang på ca. 50 ml, fyldes derpå op
35 til ca. 230 ml med chloroform, vaskes med brine, tørres over natriumsulfat, filtreres og indampes under formindsket tryk til

0

en olie (10,7 g). Denne olie tritureres med Skellysolve B og koncentrerer derefter til forbindelsen af formlen LXX, hvori Q^2 er $H-\text{OH}$. En analyseprøve har $[\alpha]_D -7^\circ$ ($CHCl_3$), infrarød spektral-absorptioner ved 3390, 1760, 1175, 1085, 1035, 970 og 905 cm^{-1} , og NMR-spidses ved 0,9, 1,0-1,7, 1,8-2,9, 3,8-4,2, 4,7-5,0 og 5,4-5,6 δ .

d. Derefter fremstilles bis(tetrahydropyranyletheren) af formelen LXXI. Af den ovenfor fremstillede forbindelse af formelen LXX behandles 10,0 g med 20 ml dihydropyran i 120 ml di-chlormethan i nærværelse af 0,12 g pyridinhydrochlorid. Efter ca. 2 1/2 times forløb filtreres blandingen, vaskes med fortyndet vandig kaliumbicarbonat-opløsning, tørres og koncentrerer, hvorved der fås forbindelsen af formlen LXXI, hvori Q^3 er $H-\text{OTHP}$ (se Corey et al. som nævnt ovenfor).

15

e. Til en opløsning af den ovenfor fremstillede lacton LXXI i 250 ml toluen sættes ved $-78^\circ C$ dråbevis under omrøring 12,5 ml diisobutylaluminiumhydrid i 60 ml toluen. Omrøringen fortsættes ved $-78^\circ C$ i 1 time, hvorefter der forsigtigt tilsættes en opløsning af 3 ml tetrahydrofuran og 1 ml vand. Blandingen omrøres i yderligere 1/2 time ved ca. $25^\circ C$, hvorefter den fortyndes med benzen og filtreres. Filtratet vaskes med brine, tørres og indampes, hvorved der fås 18 g af den i overskriften nævnte forbindelse af formlen LXXII (se Corey et al. som nævnt ovenfor).

25

C. 2{2 β -[(3S)-3-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]-trans-1-octenyl]-5 α -hydroxy-3 α -[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1 α -cyclopentyl}-ethanol
(Formel LXXIV: $Q^3 = H-\text{OTHP}$, $R^{13} = \text{THP}$, $R^{14} = n\text{-pentyl}$)

(Reaktionsskema B)

30

En blanding af 6,3 g af 2 β -[(3S)-3-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-trans-1-octenyl]-5 α -hydroxy-3 α -[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1 α -acetaldehyd- γ -lactolen fra trin B og 50 ml 95% ethanol behandles ved $0^\circ C$ under omrøring med en opløsning af 0,6 g natriumborhydrid i 10 ml vand tilsat over et tidsrum på 1 minut. Blandingen omrøres ved $0^\circ C$ i 10 minutter og rystes derefter med 20 ml vand, 250 ml ethylacetat og 150 ml brine. Den organiske fase va-

35

0

skes med brine, tørres og inddampes under formindsket tryk, hvorved der fås 6,3 g af den i overskriften nævnte forbindelse med R_f 0,2 (TLC på silicagel-plade i ethylacetat/Skellysolve B 1:1).

5

D. 5-Oxa-PGF_{1α}-methylester-11,15-bis-tetrahydropyranylether

(Formel LXXV: $R = CH_3$, $Q^3 = H$  OTHP, $R^{13} = THP$, $R^{14} = n$ -pentyl).

(Reaktionsskema B)

- En opløsning af 1,77 g kalium-tert.butoxid i 30 ml tetrahydrofuran blandes ved 0°C under omrøring med en opløsning af 5,8 g af 2-{2β-[(3S)-3-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-trans-1-octenyl]-5α-hydroxy-3α-[(tetrahydropyran-2-yl)-oxy]-1α-cyclopentyl}-ethanolen af formlen LXXIV fra trin C i 30 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrøres ved 0°C i 5 minutter og derefter tilsættes 5 ml trimethyl-ortho-4-brombutyrat, hvorefter omrøringen fortsættes ved 0°C i 2 timer og ved ca. 25°C i 16 timer. Derpå sættes der til blandingen 30 ml dimethylformamid og 0,5 g kalium-tert.butoxid, og blandingen omrøres i 20 timer. Noget af opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk, og remanensen rystes med vand og diethylether/dichlormethan (3:1). Den organiske fase vaskes med vand og brine, tørres og koncentrerer, og remanensen, der indeholder ortho-esteren, opløses i 60 ml methanol ved 0°C og behandles med 15 ml koldt vand indeholdende to dråber koncentreret saltsyre. Blandingen omrøres ved 0°C i 5 minutter og rystes derefter med 200 ml diethylether, 50 ml dichlormethan og 200 ml brine. Den organiske fase vaskes med brine, tørres og inddampes under formindsket tryk, og remanensen underkastes silicagel-chromatografi, idet der elueres med ethylacetat/Skellysolve B. Der fås herved 1,35 g af den i overskriften nævnte forbindelse med NMR-spidses ved 5,3-5,62, 4,68 og 3,63 δ.

0

E. 5-Oxa-PGF_{1α}-methylester

(Formel LXXVI: $Q^2 = \text{H} \diagup \text{OH}$, $R = \text{CH}_3$, $R^{14} = \text{n-pentyl}$)

(Reaktionsskema B)

- 5 En blanding af 1,55 g af den i trin D opnåede 5-oxa-PGF_{1α}-methylester-11,15-bis(tetrahydropyranylether) af formelen LXXV i 40 ml eddikesyre, 20 ml vand og 6 ml tetrahydrofuran omrøres ved 40°C i 4 timer, hvorefter den fortyndes med ethylacetat, og den organiske fase vaskes med kold fortyndet natriumhydroxid-opløs-
- 10 ning, vand og brine, tørres og indampes ved formindsket tryk. Remanensen underkastes silicagel-chromatografi, idet der elueres med blandinger af 5-10% ethanol i dichlormethan, hvorved der fås 0,33 g af den i overskriften nævnte forbindelse med NMR-spidses ved 5,39-5,55, 3,69 og 3,38-3,68 og massespektralspidses (for tri-
- 15 methylsilylderivatet) ved 588,3738, 573, 577, 498, 483, 471, 427, 408 og 337.

Eksempel 2

Fremstilling af 16,16-dimethyl-5-oxa-PGF_{1α}-methylester

- 20 A. 2β-[(3S)-4,4-Dimethyl-3-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-trans-1-octenyl]-5α-hydroxy-3α-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1α-cyclopentanacetaldehyd-γ-lactol

(Formel LXXII: $Q^3 = \text{H} \diagup \text{OTHP}$, R^2 og $R^3 = \text{methyl}$, $R^{11} = \text{n-butyl}$, $R^{13} = \text{THP}$)

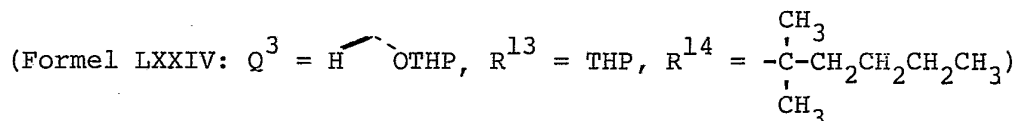
(Reaktionsskema A)

- 25 a. Der fremstilles først dimethyl-2-oxo-3,3-dimethylheptyl af formelen $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-CH}_2\text{-PO}(\text{OCH}_3)_2$ på følgende måde: Til en opløsning af 73,7 g dimethyl-methylphosphonat i 1,3 liter tetrahydrofuran (THF) sættes ved ca. -66°C langsomt 400 ml n-butyllithium. Til blandingen sættes en opløsning af
- 30 53 g ethyl-2,2-dimethylhexanoat i 150 ml THF, og den herved fremkomne blanding omrøres ved -70°C i 2 timer. Derpå tilsættes 46 ml eddikesyre, og blandingen koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen blandes med portioner af dichlormethan (ca. 1,2 liter) og vand (ca. 150 ml), rystes og adskilles. Den orga-
- 35 niske fase tørres over magnesiumsulfat og indampes. Destillation giver derefter 41,6 g af det ønskede phosphonat med kgp. 117-120°C ved 1 mm Hg.

0

b. På samme måde som i trin B i eksempel 1, men ved erstatning af dimethyl-2-oxo-heptylphosphonatet med det ovenfor fremstillede dimethyl-2-oxo-3,3-dimethylheptylphosphonat fås der de dertil svarende forbindelser af formlerne LXVIII, LXIX, LXX, LXXI og LXXII, hvori R^2 og R^3 er methyl, se tysk offentliggørelsesskrift nr. 2217044, Derwent Reference nr. 71483T-B.

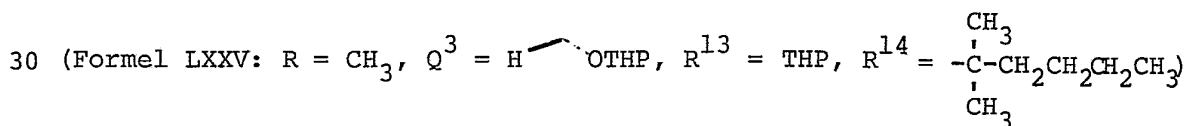
10 B. 2-{2β-[(3S)-4,4-Dimethyl-3-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-trans-1-octenyl]-5α-hydroxy-3α-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1α-cyclopentyl}-ethanol



(Reaktionsskema B)

15 En blanding af 6,1 g af 2β-[(3S)-4,4-dimethyl-3-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-trans-1-octenyl]-5α-hydroxy-3α-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1α-acetaldehyd-γ-lactolen af formelen LXXIII fra trin A og 60 ml 95% ethanol behandles ved 0°C under omrøring med en opløsning af 0,7 g natriumborhydrid i 10 ml vand, hvorefter blandingen omrøres ved 0°C i 10 minutter og derefter rystes med 30 ml vand, 300 ml ethylacetat og 150 ml brine. Det organiske lag vaskes med brine, tørres og indampes under formindsket tryk, hvorved der fås 6,1 g af den i overskriften nævnte forbindelse med R_f 0,39 (TLC på silicagel-plade i ethylacetat) og 25 NMR-spidses ved 5,34-5,66, 4,70 og 0,81-0,92 δ.

C. 16,16-Dimethyl-5-oxa-PGF_{1α}-methylester-11,15-bis(tetrahydropyranylether)



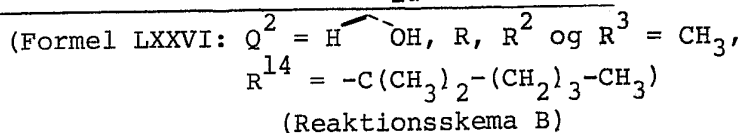
(Reaktionsskema B)

En opløsning af 6,1 g af 2-{2β-[(3S)-4,4-dimethyl-3-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-trans-1-octenyl]-5α-hydroxy-3α-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1α-cyclopentyl}-ethanol (LXXIV)

0 fra trin B i 25 ml tetrahydrofuran behandles ved -15°C under
 omrøring med 8,76 ml 1,6 M n-butyllithium over et tidsrum på
 3 minutter. Blandingen omrøres ved 0°C i 5 minutter og behand-
 les derefter med 25 ml hexamethylphosphoramid og 5 ml trimethyl-
 5 -ortho-4-brombutyrat. Den herved fremkomne blanding omrøres ved
 ca. 25°C i 16 timer og rystes derefter med diethylether og vand,
 og den organiske fase vaskes med brine, tørres og indampes un-
 der formindsket tryk.

Remanensen, der indeholder ortho-esteren, opløses i 100 ml
 10 methanol, der i forvejen er kølet til 0°C , og behandles med 25 ml
 koldt vand indeholdende 5 dråber koncentreret saltsyre. Blandin-
 gen omrøres ved 0°C i 5 minutter og rystes med 300 ml diethyl-
 ether, 100 ml dichlormethan og 200 ml brine. Den organiske fase
 vaskes med brine, tørres og indampes under formindsket tryk,
 15 hvorefter remanensen underkastes silicagel-chromatografi, idet
 der elueres med 30-50% ethylacetat i Skellysolve B. Der fås her-
 ved 2,41 g af den i overskriften nævnte forbindelse med R_f 0,50
 (TLC på silicagel-plade i 50% ethylacetat i Skellysolve B) og
 NMR-spidses ved 5,32-5,62, 4,70, 3,68, 3,37-3,57 og 0,82-0,91 δ .

20 D. 16,16 Dimethyl-5-oxa-PGF_{1 α} -methylester



25 En opløsning af 2,4 g 16,16-dimethyl-5-oxa-PGF_{1 α} -methyl-
 ester-11,15-bis(tetrahydropyranylether) (formel LXXV) fra trin C,
 50 ml eddikesyre, 25 ml vand og 10 ml tetrahydrofuran omrøres ved
 40°C i 1 time, hvorefter blandingen fortyndes med 300 ml kold
 30 ethylacetat og rystes med en blanding af 50 ml 50%'s vandig na-
 triumhydroxid-opløsning i 300 ml is og vand. Den organiske fase
 vaskes med brine, tørres og koncentrerer under formindsket tryk.
 Remanensen underkastes silicagel-chromatografi, idet der elueres
 med 0-3% ethanol i ethylacetat, og der fås herved 0,59 g af den
 35 i overskriften nævnte forbindelse med R_f 0,42 (TLC på silicagel-
 -plade i 5% ethanol i ethylacetat), NMR-spidses ved 5,40-5,62,
 3,69, 3,37-3,57 og 0,83-0,89 δ og massespektral-spidses ved 616,
 601.3797, 526, 517, 499, 427 og 337.

0

Eksempel 3Fremstilling af (15S)-15-methyl-5-oxa-PGF_{1α}-methylester

A. 2β-[(3S)-3-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]-3-methyl-trans-1-octenyl]-
-5α-hydroxy-3α-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1α-cyclopentanacetal-
dehyd-γ-lactol

5

(Formel LXXXVII: $Q^6 = \text{CH}_3$ , R^2 og R^3 = hydrogen,
 R^{11} = n-butyl, R^{13} = THP)

(Reaktionsskema D)

10 En opløsning af 0,2 g af den i trin B,a i eksempel 1 op-
 nåede oxoforbindelse af formelen LXVIII, hvori R^8 og R^9 er hydro-
 gen, R^{11} er n-butyl og R^{12} er benzoyl, i 15 ml tetrahydrofuran
 behandles under omrøring ved -78°C med 3 M methylmagnesiumbromid
 i ether, tilsat dråbevis. Efter 2 timers forløb sættes der dråbe-
 15 vis til blandingen ved -78°C 10 ml af en mættet vandig ammonium-
 chlorid-opløsning, hvorefter blandingen opvarmes til 25°C og for-
 tyndes med diethylether og vand. Den organiske fase vaskes med
 brine, tørres og koncentrerer, hvorved der fås de blandede 15R-
 og 15S-forbindelser af formelen LXXXIV som en olie (0,21 g) med
 20 R_f 0,2 (TLC på silicagel-plade i 50% ethylacetat/Skellysolve B).

På samme måde som i trinene B,c-e, i eksempel 1, men un-
 der anvendelse af α-hydroxy-forbindelsen fås der derefter forbin-
 delserne af formlerne LXXXV og LXXXVI og derefter den i over-
 skriften nævnte forbindelse af formelen LXXXVII.

25

B. 15-Methyl-5-oxa-PGF_{1α}-methylester

(Svarende til formel LXXVI: R^{14} = n-pentyl, $Q^2 = \text{CH}_3$ , $R = \text{CH}_3$)

a. γ-Lacton-bis-tetrahydropyranyletheren af formelen LXXXVI
 30 kan omdannes direkte til den tilsvarende forbindelse af form-
 len LXXIV på følgende måde: 25,9 g 5α-hydroxy-2β[(3R)-3-methyl-
 -3-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-trans-1-octenyl]-3α-[(tetrahydro-
 pyran-2-yl)oxy]-cyclopentan-1α-eddikesyre-γ-lacton af form-
 len LXXXVI i 150 ml diethylether sættes dråbevis i løbet af 20 mi-
 35 nutter til en omrørt opslæmning af 3,0 g lithiumaluminiumhydrid i
 500 ml ether, hvorefter blandingen omrøres ved ca. 25°C i 1 1/2 ti-

0

me og derpå køles til 0°C. Derefter tilsættes forsigtigt 4,5 ml vand i 20 ml tetrahydrofuran, derefter 4,5 ml 15%'s vandig natriumhydroxid og til sidst 5,0 ml vand. Blandingen filtreres gennem magnesiumsulfat, og filtratet inddampes under formindsket tryk, hvorved der fås 25,7 g af forbindelsen svarende til LXXIV med NMR-spidses ved 5,40-5,63, 4,70, 1,30 og 1,23 δ og R_f 0,35 (TLC på silicagel i ethylacetat).

b. Derefter fremstilles (15RS)-15-methyl-5-oxa-PGF_{1 α} -methyl-ester-11,15-bis(tetrahydropyranylether) svarende til formelen LXXV på følgende måde: Til en opløsning af 25,7 g af reaktionsproduktet fra trin b i 100 ml tør tetrahydrofuran sættes ved -15°C under omrøring 29,6 ml 1,6M n-butyllithium i hexan, hvorefter blandingen omrøres i 5 minutter og tilsættes 100 ml hexamethylphosphoramid efterfulgt af 15 ml trimethyl-ortho-4-brombutyrat. Den herved fremkomne blanding omrøres ved ca. 25°C i 20 timer og rystes derpå med en blanding af 600 ml ether og 600 ml vand. Den organiske fase vaskes med brine, tørres og inddampes under formindsket tryk, og remanensen tages op i 250 ml methanol ved 0°C og behandles med 50 ml koldt vand indeholdende 10 dråber koncentreret saltsyre. Den herved fremkomne blanding omrøres ved 0°C i 5 minutter og rystes derpå med en blanding af 250 ml ether, 250 ml dichlormethan og 600 ml brine. Den organiske fase vaskes med brine, tørres og inddampes under formindsket tryk, og remanensen underkastes silicagel-chromatografi, hvorved der fås 12,9 g af reaktionsproduktet svarende til LXXV med NMR-spidses ved 5,37-5,61, 4,69, 3,67, 3,45, 1,22 og 1,03 δ og R_f 0,50 (TLC på silicagel i 50% ethylacetat i Skellysolve B).

30

c. Til sidst fås den i overskriften nævnte forbindelse svarende til formelen LXXVI på følgende måde: En blanding af 8,0 g af reaktionsproduktet fra trin c, 100 ml eddikesyre og 50 ml vand omrøres ved 40°C i 4 timer, hvorefter blandingen rystes med 400 ml kold ethylacetat og en blanding af 100 ml 50%'s vandig natriumhydroxid-opløsning og 400 ml is/vand. Det organiske

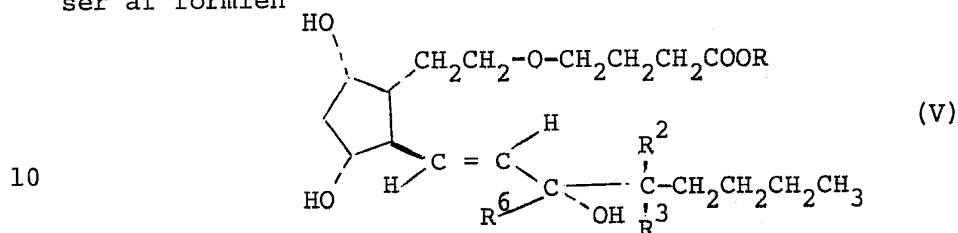
0

- lag vaskes med brine, tørres og indampes under formindsket tryk, og remanensen underkastes silicagel-chromatografi til adskillelse af 15R- og 15S-isomerene, idet der anvendes 600 g silicagel og elueres med 5 liter acetone/dichlormethan (1:1) og derefter med
- 5 1 liter acetone. Den første liter eluat kasseres, og derpå opsamles fraktioner på 100 ml. Fraktionerne 5-7 giver 0,5 g af 15R-isomereren med NMR-spidses ved 5,43-5,64, 3,68, 3,48 og 1,27 δ , R_f 0,42 (TLC på silicagel i acetone/dichlormethan (1:1) og massespektral-spidses ved 602,3880, 587, 531, 512, 497, 459, 422, 332,
- 10 217 og 213. Fraktionerne 28-40 giver 0,3 g af 15A-isomereren med NMR-spidses ved 5,41-5,57, 3,68, 3,48 og 1,27 δ , R_f 0,34 (TLC på silicagel i acetone/dichlormethan (1:1)) og massespektral-spidses ved 602,3885, 587, 531, 512, 497, 459 og 441.

0

P a t e n t k r a v .

1. Prostaglandin-analoge til anvendelse i midler til regulering af den reproduktive cyclus hos raske pattedyr, k e n d e t e g n e t v e d , at de er optisk aktive forbindelser af formlen



eller racemiske forbindelser af denne formel og dens spejlbillede, i hvilken formel R^6 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^2 og R^3 er ens eller forskellige og er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, og R er hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer, eller farmakologisk acceptable salte af disse forbindelser i deres syreform.

2. Prostaglandin-analog ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d , at den er methylesteren af en forbindelse af formlen V.

Fremdragne publikationer:

DK ans.nr. 3917/70, 6455/71.