



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 5139/82

(22) Indleveringsdag: 18 nov 1982

(41) Alm. tilgængelig: 22 maj 1983

(44) Fremlagt: 05 jun 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 nov 1981 DE 3146278

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>

C 07 C 65/19

C 07 C 69/76

(71) Ansøger: \*GRUENENTHAL GMBH; Zieglerstr. 6; 5100 Aachen, DE

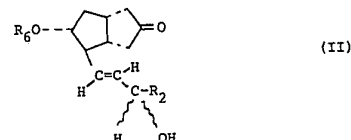
(72) Opfinder: Horst \*Boehlke; DE, Gerriet \*Loschen; DE, Gudrun \*Michel; DE, Bernd \*Mueller; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

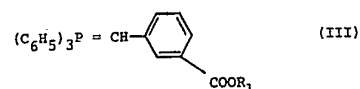
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af cis-bicyclo-(3.3.0)octanderivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:



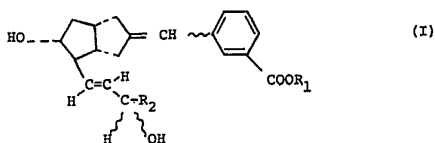
hvor  $R_6$  er H eller en let fraspaltelig beskyttelsesgruppe, omsættes med en forbindelse med formlen III:



hvorefter eventuelt beskyttelsesgruppen  $R_6$  fraspaltes.  
Forbindelserne virker navnlig thrombocytaggregationshæmmende og blodtryksnænkende.

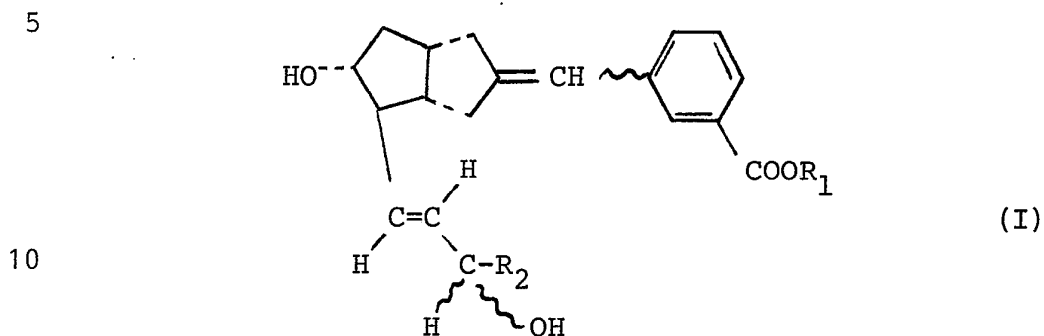
5139-82

Hidtil ukendte cis-bicyclo[3.3.0]octanderivater med formelen I:



hvor  $R_1$  er H, alkyl eller en kation, og  $R_2$  er en eventuelt substitueret cyclohexyl- eller adamantylgruppe, og hvori phenylgruppen med hensyn til dobbeltbindingen kan udvise EZ- eller E-konfiguration, og der ved det blandt andet gruppen  $R_2$  bærende C-atom kan foreligge RS- eller S-konfiguration, fremstilles ved at en forbindelse med formlen II:

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte cis-bicyclo[3.3.0]octanderivater med den almene formel I:



hvor phenylgruppen med hensyn til dobbeltbindingen udviser EZ- eller E-konfiguration, og der ved det

15 gruppen  $R_2$  bærende C-atom foreligger RS- eller S-konfiguration, og hvor

$R_1$  er et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 C-atomer eller en farmaceutisk acceptabel kation, og

20

$R_2$  er en cyclohexylgruppe, en 4-methylcyclohexylgruppe eller en 1-adamantylgruppe med strukturen:



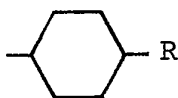
30 hvor  $R_3$ ,  $R_4$  og  $R_5$  er ens eller forskellige og er hydrogen eller methyl,

hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Gruppen  $R_1$  er fortrinsvis et hydrogenatom, en methyl- eller ethylgruppe eller en natrium- eller kaliumion. Andre egnede kationer er navnlig kendt fra prostaglandin- eller prostacyclinkemien.

35

Gruppen  $R_2$  er fortrinsvis en gruppe:



5 hvor R er hydrogen eller methyl, og en særligt foretrukket gruppe repræsenteret ved  $R_2$  er en usubstitueret cyclohexylgruppe.

Forbindelserne med formlen I har værdifulde farmakologiske virkninger. Således virker de navnlig thrombocytaggregationshæmmende, men derudover også blodtryksnænkende, og de er således af lignende virkningstype som for eksempel prostacyclin, men de udmærker sig sammenlignet med prostacyclin for eksempel ved en betydelig højere stabilitet.

15 Der er tidligere beskrevet kemisk relativt stabile analoge til prostacyclin, såsom carbacyclin (der ligesom forbindelserne med formlen I er afledt af cis-bicyclo[3.3.0]octan), men også disse forbindelser har in vivo ligesom prostacyclin kun en kort virkningsvarighed [jf. 20 f.eks. Whittle et al., Prostaglandins 19 (1980), 605-627, navnlig side 623]. Sammenlignet med disse kendte forbindelser viser forbindelserne med formlen I overraskende ikke blot en væsentlig længere varende virkning, men også en betydelig større afstand mellem de doser, der henholdsvis bevirker aggregationshæmning og bevirker blodtryksnækning. Forbindelserne med formlen I er derfor anvendelige både til sygdomstilstande, hvor der ønskes en aggregationshæmning uden ledsagende blodtryksnækning (f. 25 eks. hyperaggregabilitet ved coronar hjertesygdom), og i højere doser ved sygdomstilstande, hvor en ledsagende karudvidende (blodtryksnænkende) virkning foruden thrombocytaggregationshæmningen er hensigtsmæssig (f.eks. perifer arterielle lukkesygdomme). De beskrevne virkninger kan godtgøres for eksempel gennem de nedenfor anførte 30 eksperimentelt fundne værdier.

Fra belgisk patentskrift nr. 887.721 (Eksempel 13) kendes henholdsvis E- og Z-formen af 1,5-inter-m-phenylen-2,3,4-trinorcarbacyclin, dvs. af 3-(m-carboxybenzyliden)-

6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-1'E-octenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo-  
[3.3.0]octan. EZ-Formen af denne forbindelse (nedenfor  
betegnet "Forbindelse A") er i nogle af de her beskrevne  
forsøg anvendt som yderligere sammenligningsforbindelse,  
5 hvorved der overraskende viste sig en overlegen thrombo-  
cytaggregationshæmmende og blodtryksenkende virkning for  
forbindelserne med formlen I, navnlig dem, hvor R<sub>2</sub>  
er en cyclohexylgruppe, sammenlignet med "Forbindelse A".

Enzymet adenylatcyclase katalyserer dannelsen af  
10 cyclisk 3',5'-adenosinmonophosphat (c-AMP) ud fra adeno-  
sin-triphosphat (ATP). Hvis adenylatcyclase i thrombocy-  
ter stimuleres af forbindelser, såsom prostacyclin, ind-  
træder der en betydelig stigning af c-AMP-spejlet i  
thrombocyterne, hvorved en aggregation af thrombocyterne  
15 modvirkes. Følgende Tabel I angiver stimulationsgraden  
for adenylatcyclase i hestethrombocyter med nogle af  
forbindelserne med formlen I sammenlignet med den med  
5,6-dihydroprostacyclin eller Forbindelse A udløste ef-  
fekt;

20

Tabel I

| Forbindelse                  | EC* <sub>200%</sub> [ $\mu$ mol/l] | Relativ virkning |
|------------------------------|------------------------------------|------------------|
| 5,6-Dihydro-<br>prostacyclin | 15,0                               | 1,0              |
| Forbindelse A                | 0,40                               | 37,5             |
| Eksempel 1e                  | 0,15                               | 100,0            |
| Eksempel 2                   | 0,13                               | 115,4            |
| Eksempel 3e                  | 0,18                               | 83,3             |

30

\*Den dosis, der bevirker 3-dobbelt stimulering af  
c-AMP-dannelse ud fra ATP.

Den af arachidonsyre in vitro bevirkede aggregati-  
on af humanthrombocyter kan for eksempel hindres af pro-  
stacyclin. Nedenstående Tabel II angiver IC<sub>50</sub>-værdien  
35 (dvs. den koncentration, der under forsøgsbetingelserne  
bevirker en 50% hæmning af thrombocytaggregationen) og  
den på basis af virkningen af prostacyclin beregnede re-  
lative virkning for nogle kendte forbindelser samt for

produkterne fra eksemplerne 1e og 2:

Tabel II

|    |                         |                           |                  |
|----|-------------------------|---------------------------|------------------|
| 5  | Forbindelse             | IC <sub>50</sub> [μmol/l] | Relativ virkning |
|    | Prostacyclin            | 0,0078                    | 1,0              |
|    | 5,6-Dihydroprostacyclin | 0,18                      | 0,043            |
|    | Forbindelse A           | 0,12                      | 0,065            |
| 10 | Eksempel 1e             | 0,08                      | 0,098            |
|    | Eksempel 2              | 0,07                      | 0,11             |

I denne sammenhæng skal bemærkes, at Whittle et al. (loc. cit., side 611) for carbacyclin fandt, at dette som inhibitor for thrombocytaggregation in vitro ved den af arachidonsyre inducerede aggregation kun viste en virkning på 0,02 gange prostacyclinvirksomheden.

Tabel III angiver virkningen af nogle forbindelser over for den ADP-inducerede thrombocytopeni in vivo på narkotiserede rotter (urethannarkose) ved intravenøs anvendelse af forsøgsforbindelserne.

Tabel III

|    |                     |                  |
|----|---------------------|------------------|
| 25 | Forbindelse         | Relativ virkning |
|    | Dihydroprostacyclin | 1,0              |
|    | Forbindelse A       | 0,1              |
| 30 | Eksempel 1e         | 1,0              |
|    | Eksempel 2          | 1,0              |

Af tabellerne I-III fremgår den overlegne thrombocytaggregationshæmmende virkning af forbindelserne med formel I i forhold til forbindelse A. Som allerede nævnt virker disse forbindelser imidlertid først ved højere dosering blodtryksænkende, således som det fremgår af tabellerne IVa og IVb (hvori ED<sub>20</sub>

er den dosis, der bevirker en sækning af det diastoliske blodtryk på 20 mm Hg):

Tabel IVa

5 Blodtryksækkende virkning på voksne, spontant hypertone rotter (måling over permanent kateter, intravenøs anvendelse af forsøgsforbindelserne):

|    |                          |                        |                  |
|----|--------------------------|------------------------|------------------|
|    | Forbindelse              | ED <sub>20</sub> mg/kg | Relativ virkning |
| 10 | 5,6-Dihydro-prostacyclin | 0,005                  | 1,0              |
|    | Forbindelse A            | 1,9                    | 0,003            |
|    | Eksempel 1e              | 0,073                  | 0,068            |
|    | Eksempel 2               | 0,094                  | 0,053            |
| 15 | Eksempel 3e              | >1,0                   | <0,005           |

Tabel IVb

20 Blodtryksækkende virkning på med pentobarbital narkotiserede rotter (intravenøs anvendelse af forsøgsforbindelserne):

|    |              |                        |                  |
|----|--------------|------------------------|------------------|
|    | Forbindelse  | ED <sub>20</sub> µg/kg | Relativ virkning |
| 25 | Prostacyclin | 0,16                   | 1,0              |
|    | Eksempel 2   | 5,39                   | 0,03             |

Det ses, at forbindelserne med formelen I har overlegen blodtryksækkende virkning i forhold til forbindelse A.

30 Prostacyclin og carbacyclin bliver in vivo hurtigt omsat til uvirksomme produkter og viser derfor kun en meget kort virkningsvarighed. Sammenlignet hermed virker forbindelserne med formelen I betydeligt  
35 længere, hvilket fremgår af følgende tabel:

Tabel V

Efter intravenøs anvendelse af en supramaksimal hypotensiv dosis (1 mg/kg) på med pentobarbital narkotiserede rotter fandtes følgende nedtrapningskarakteristik for den blodtryksænkende virkning:

|    |              |                                                 |                                             |
|----|--------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|    | Forbindelse  | Nedtrapningskvote for blodtryksænkende virkning | Halveringstid for blodtryksænkende virkning |
| 10 | Prostacyclin | 11,0%/min.                                      | 5,89 min.                                   |
|    | Eksempel 2   | 2,6%/min.                                       | 25,96 min.                                  |

Heraf fremgår, at produktet fra Eksempel 2 virker ca. 5 gange længere end prostacyclin. Også hvad angår den thrombocytaggregationshæmmende virkning kunne den væsentlig længere virkningsvarighed for produktet fra Eksempel 2 påvises eksperimentelt. Hertil blev forbindelsen i en dosis på 4,64 mg/kg indgivet oralt på urethan-narkotiserede rotter, og derefter bestemtes tidsforløbet for den thrombocytaggregationshæmmende virkning (ADP-aggregation in vivo, måleparameter: ADP-induceret sænkning af thrombocyttallet, målt med Technicon Auto-counter). Følgende tabel angiver den procentuelle aggregationshæmning på de forskellige måletidspunkter:

|                       |                             |            |              |
|-----------------------|-----------------------------|------------|--------------|
|                       | Tid efter anvendelse (min.) |            |              |
| .....                 | .... 30 ..                  | .. 60 ..   | .. 150 ..... |
| % Aggregationshæmning | ... 38 ...                  | ... 26 ... | ... 22 ..... |

Efter oral indgift kunne der således observeres en i hvert fald over 2,5 timer varende udpræget thrombocytaggregationshæmmende virkning af produktet fra Eksempel 2, mens det for eksempel for prostacyclin er kendt, at det er uvirksomt efter oral anvendelse.

Da forbindelserne med formlen I ikke blot udmærker sig ved overraskende værdifulde biologiske egenskaber, men også ved god kemisk stabilitet, egner de sig både til parenteral og til oral anvendelse til hæmning af thrombocyttaggregation hos mennesker, og således til forebyggelse og behandling af sygdomstilstande, hvor thrombocyttaggregation og/eller en hyperaggregabilitet patogenetisk er af betydning. Sådanne sygdomsbilleder er for eksempel arterielle thromboser ved endothellæsioner, atherosclerose, hæmostatiske arterielle og venøse thromboser samt myocardinfarkt. På grund af deres virkning på blodtrykket kommer forbindelserne med formlen I også i betragtning til behandling af pulmonale og systemiske højtryk. De hidtil ukendte forbindelser kan også med fordel anvendes til formindskelse af aggregabiliteten ved ekstrakorporale blodkredsløb (kunstig nyre, hjerte-lungemaskiner osv.), hvor forbindelserne sættes til patientblodet i mikromolære koncentrationer.

Forbindelserne med formlen I bevirker endvidere en formindskelse af mavesyresekretionen. De kommer derfor også i betragtning til behandling af sygdomme med forhøjet mavesyresekretion, såsom mave- og tarmulcus, men også til behandling af ulcussygdomme af anden art, såsom antiphlogisticaulcus.

Forbindelserne med formlen I anvendes derfor til fremstilling af lægemidler, der som virksomt stof indeholder én eller flere af forbindelserne. Indholdet af virksomt stof pr.enkeltdosis ligger på 0,01-50 mg, nemlig ved præparatformer til parenteral anvendelse på 0,01-10 mg og ved præparater til oral anvendelse på 0,1-50 mg. Lægemidler til parenteral anvendelse kan være opløsninger eller suspensioner eller også sprayprodukter, f.eks. til intranasal anvendelse, men der kan også være tale om let rekonstituerbare tørpræparater, såsom i enkeltpakning lyofiliserede natriumsalte af forbindelserne med formlen I.

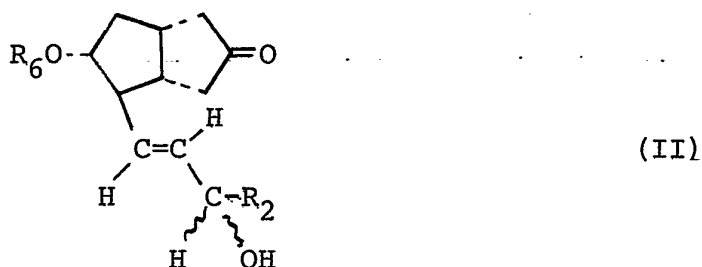
Til oral anvendelse kan der være tale om tabletter, dragéer eller kapsler, hvorhos det virksomme stof eventu-



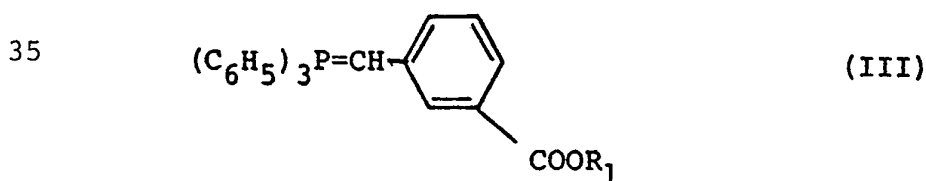
elt kan være blandet eller forarbejdet med sædvanlige bærematerialer, tabletsprængmidler og hindemidler. Sådanne orale præparatformer kan også på sædvanlig måde være fremstillet således, at de frigiver det virksomme stof forhalet for over et længere tidsrum at sikre en ensartet forsyning af patienten med det virksomme stof. I dette tilfælde er det muligt at forhøje de ovennævnte enkeltdoser, f.eks. til 100 eller 250 mg pr. enkeltform af retardpræparatet, forudsat at frigøringshastigheden er en sådan, at blodspejlet for virksomt stof ikke ligger højere end ved oral anvendelse af en ikke-retarderet præparatform.

Fremstillingen af disse lægemidler foregår på i og for sig kendt måde, idet der naturligvis ved fremstillingen af parenteralt anvendelige præparater må sørges for sterilitet og - når de foreligger i flydende form - isotoni.

Forbindelserne med formlen I fremstilles ifølge opfindelsen ved, at en forbindelse med den almene formel II:



hvor  $R_2$  er som ovenfor defineret, og  $R_6$  er et hydrogenatom eller en under milde betingelser fraspaltelig beskyttelsesgruppe, under udelukkelse af fugtighed og oxygen, i nærværelse af et aprotisk opløsningsmiddel ved temperaturer fra ca.  $0^{\circ}\text{C}$  til ca.  $100^{\circ}\text{C}$  omsættes med en forbindelse med formelen III:



hvor  $R_1$  er som ovenfor defineret, hvorefter, når  $R_6$  er forskellig fra hydrogen, beskyttelsesgruppen  $R_6$  fraspaltes, hvorpå der om nødvendigt på den vundne forbindelse med formelen I, når  $R_1$  deri er et hydrogenatom, foretages forestring af carboxylgruppen til en gruppe  $\text{COOR}_1$ , hvor  $R_1$  er en  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylgruppe, eller når  $R_1$  deri er en  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylgruppe, foretages forsæbning af gruppen  $\text{COOR}_1$  til en carboxylgruppe, og et vundet produkt (med  $R_1=\text{H}$ ), om ønsket, derefter overføres i et farmaceutisk acceptabelt salt.

Foretrukne beskyttelsesgrupper repræsenteret ved  $R_6$  i formelen II er en tetrahydropyranylgruppe eller en trialkylsilylgruppe, der i alkylgrupperne ialt indeholder 3-6 C-atomer, men også for eksempel en benzoyl- eller p-phenylbenzoylgruppe og andre inden for prostaglandinkemien sædvanlige beskyttelsesgrupper kommer i betragtning.

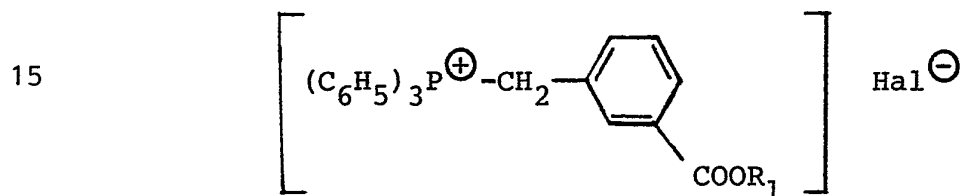
Omsætningen af forbindelsen med den almene formel II med forbindelsen med formelen III foregår under omhyggelig udelukkelse af fugtighed og under en atmosfære af beskyttelsesgas (egnede beskyttelsesgasser er navnlig argon eller nitrogen) i nærværelse af indifferente, aprotiske opløsningsmidler, såsom benzen, toluen, dimethylsulfoxid eller dimethylformamid ved temperaturer fra ca.  $0^\circ\text{C}$  til ca.  $100^\circ\text{C}$ , fortrinsvis i benzen og ved temperaturer fra  $20^\circ\text{C}$  til  $60^\circ\text{C}$  og hensigtsmæssigt under til sætning af en egnet mængde af en svagt sur forbindelse, såsom thiophenol, p-chlortriphenol eller thiocresol.

Herved vindes forbindelsen med formelen I i form af en EZ-isomerblanding. Hvis  $R_1$  deri er en  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylgruppe, kan gruppen  $\text{COOR}_1$ , eventuelt efter forudgående isomeradskillelse, forsæbes til en carboxylgruppe ( $R_1 = \text{H}$ ), hvorefter det herved vundne produkt, om ønsket, overføres i et farmaceutisk acceptabelt salt. Det er også muligt først at gennemføre forsæbningen eller saltdannelsen og først derefter adskille de isomere. Hvis imidlertid  $R_1$  er hydrogen, og der ønskes produkter med formelen I, hvor

$R_1$  er en alkylgruppe som ovenfor defineret, kan det først først vundne produkt, eventuelt efter forudgående isomeradskillelse, forestres på sædvanlig måde.

Adskillelsen af de E- og Z-isomere foregår fortrinsvis ved  
5 hjælp af højtrykssvæskechromatografi ("HPLC") på sædvanlig måde under anvendelse af for eksempel methanol/vand (80:20) som elueringsmiddel.

Phosphinalkylerne med den almene formel III kan fremstilles ved omsætning af et på i og for sig kendt måde  
10 [jf. f.eks. Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", bind 5/4, Stuttgart 1960, side 337, eller R.C.Fuson et al., J.Am.Chem.Soc. 62 (1940) 1180] vundet phosphoniumsalt med formelen:

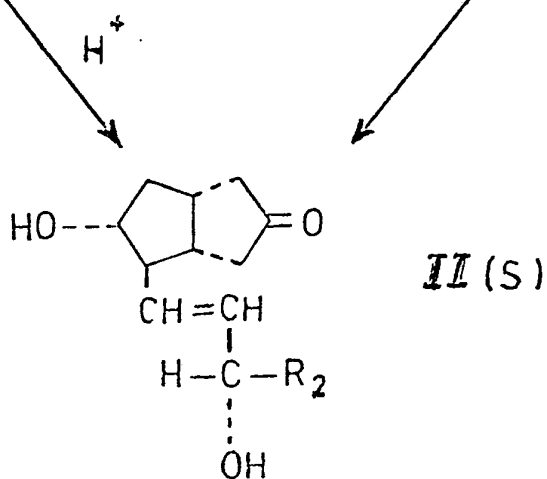
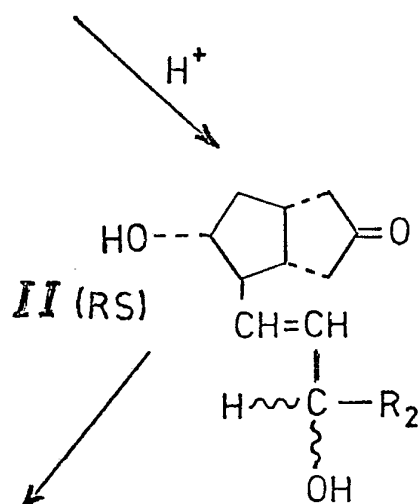
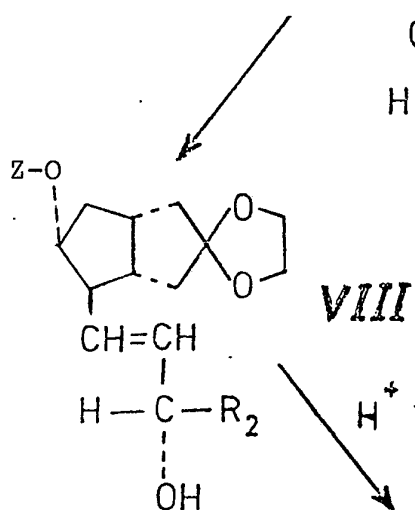
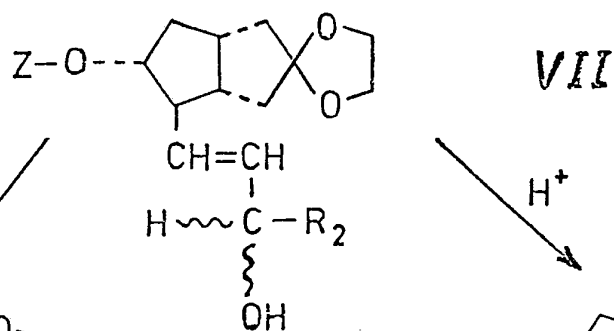
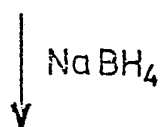
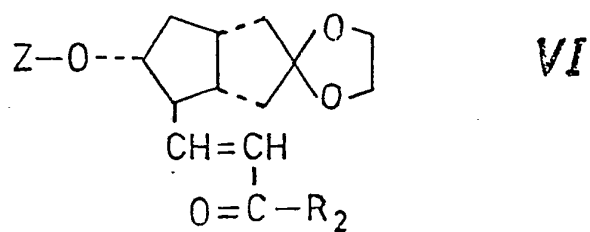
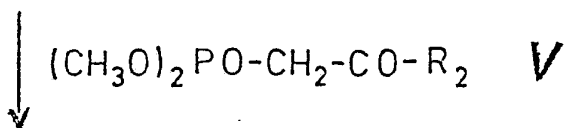
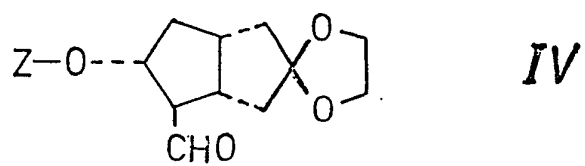


hvor  $R_1$  er som ovenfor defineret, og Hal er f.eks. chlor  
20 eller brom,

med en stærk base, såsom kalium-tert.butylat, methansulfanyl-natrium, -kalium eller -lithium eller navnlig natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid, idet der arbejdes i omhyggeligt tørrede opløsningsmidler, såsom benzen, toluen,  
25 dimethylsulfoxid, hexamethylphosphorsyretriamid eller tetrahydrofuran ved temperaturer fra  $0^{\circ}\text{C}$  til ca.  $100^{\circ}\text{C}$ , fortrinsvis 20 til  $80^{\circ}\text{C}$ . Herved er det ikke nødvendigt at isolere forbindelserne med formel III forud for omsætningen med forbindelsen med formel II.

30 Fremstillingen af de udgangsforbindelser med den almene formel II, hvor  $R_6$  er hydrogen, foregår fortrinsvis ved den nedenfor skematisk viste reaktionsfølge (idet Z i de anførte formler med undtagelse af hydrogen har samme betydning som  $R_6$ , og  $R_2$  er som ovenfor defineret):

11



Hertil skal føjes følgende forklaringer:

Aldehydet IV med for eksempel  $Z = \text{tert.butyl-dimethylsilyl}$ , dvs. 3,3-ethylendioxy-6 $\beta$ -formyl-7 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan (Nicolaou et al., J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1978, 1067) omsættes på i og for sig kendt måde med et phosphonat med den almene formel V til en keton med den almene formel VI. Reaktionen foregår under omhyggelig udelukkelse af fugtighed og under en beskyttende atmosfære, såsom argon eller nitrogen. Som opløsningsmiddel tjener f.eks. benzen, toluen, dimethoxyethan, dioxan eller tetrahydrofuran. Reaktionen foregår ved temperaturer mellem ca.  $-20^{\circ}\text{C}$  og  $100^{\circ}\text{C}$ , fortrinsvis mellem  $0^{\circ}\text{C}$  og  $25^{\circ}\text{C}$  inden for et tidsrum på ca. 2-24 timer.

15 Reduktionen af de således vundne ketoforbindelser VI foregår ved omsætning med komplekse borhydrider, såsom natriumborhydrid, idet tilsætning af Cer-III-salte er fordelagtig. Reaktionen foregår mellem  $-40^{\circ}\text{C}$  og  $60^{\circ}\text{C}$ , fortrinsvis mellem  $0^{\circ}\text{C}$  og  $25^{\circ}\text{C}$ .

20 Den vundne epimerblanding VII kan ved søjlechromatografi på silicagel 60 med en egnet elueringsmiddelblanding opdeles i henholdsvis S- og R-formen, hvoraf sidstnævnte her er uden interesse.

Fraspaltningen af beskyttelsesgrupperne, dvs. ketaltgruppen og den for  $Z$  foretrukne tert.butyltrimethylsilylgruppe, foregår i eddikesurt medium (iseddike/vand/tetrahydrofuran 3:1:1) ved ca.  $25^{\circ}\text{C}$  [Corey et al., J. Amer.chem.Soc. 94, 6190 (1972), Nicolaou et al., J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1978, 1067]. Herved vindes S-formen  
30 for forbindelserne med den almene formel II.

Det er imidlertid også muligt først fra epimerblandingen VII at fjerne beskyttelsesgrupperne og derefter opdele epimerblandingen med den almene formel II(RS) ved søjlechromatografi, f.eks. på silicagel 60, til opnåelse  
35 af den isomere II(S). Til fremstilling af 3'-RS-formen af forbindelserne med formlen I anvendes isomerblandingen II(RS) som udgangsmateriale, eventuelt efter indføring af en beskyttelsesgruppe  $R_6$ , og denne omsættes med forbindelsen med formlen III.

Til fremstilling af en forbindelse med formelen II, hvor gruppen  $R_6$  er en af de definerede beskyttelsesgrupper, kan for eksempel i en forbindelse med formelen VII eller VIII ethylendioxygruppen spaltes selektivt. Det er  
 5 imidlertid også muligt at gå frem på den måde, at en beskyttelsesgruppe  $R_6$  på sædvanlig måde indføres i en forbindelse med formelen II, hvori  $R_6$  er hydrogen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler. Ved disses gennemførelse  
 10 blev der ikke lagt vægt på opnåelse af maksimale udbytter. Alle temperaturer er ukorrigerede.

Reaktionerne fulgtes i tyndtlagschromatogram (DC) (færdigplader, silicagel 60, E.Merck).

Til søjlechromatografien anvendtes, såfremt ikke  
 15 andet er angivet, silicagel 60, kornstørrelse 0,040-0,063 mm (230-400 mesh ASTM) fra Macherey-Nagel.

Blandingsforholdene for elueringsmidlet ved chromatografimetoden er i volumen/volumen.

Ether (hvorved der overalt skal forstås diethyl-  
 20 ether) blev destilleret før anvendelsen i elueringsmiddelblandinger til søjlechromatografi.

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrene blev optaget ved 60 MHz og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektrene ved 15,08 MHz med apparatet WP-60 fra firmaet Bruker. Den kemiske forskydning er angivet i ppm.  
 25

#### Eksempel 1

a) 3,3-Ethylendioxy-6 $\beta$ -(3'-oxo-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-cis-bicyclo[3.3.0]-octan.

30 Almen formel VI:  $R_2$  = cyclohexyl  
 $Z$  = tert.butyl-dimethylsilyl.

Til en suspension af 28,3 mg natriumhydrid-dispersion (50%'s i olie) i 15 ml absolut dimethoxyethan blev der under omrøring og under argon som beskyttelsesgas  
 35 ved stuetemperatur dråbevis sat en opløsning af 139 mg 2-oxo-2-cyclohexyl-ethanphosphonsyredimethylester i 2 ml absolut dimethoxyethan, og der blev omrørt 45 minutter ved stuetemperatur. Derefter blev der dråbevis tilsat en

opløsning af 194 mg 3,3-ethylendioxy-6 $\beta$ -formyl-7 $\alpha$ -tert.-butyldimethylsilyloxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan i 1 ml absolut dimethoxyethan, og der blev omrørt videre under argonbeskyttelse og ved stuetemperatur. Efter ca. tre  
 5 timer blev der tilsat en opløsning af 34,4  $\mu$ l iseddike i 400  $\mu$ l ether, og blandingen blev inddampet i vakuum. Den vundne, svagt gullige olie blev optaget i 10 ml ether, og den etheriske opløsning blev vasket med 5 ml mættet natriumbicarbonatopløsning samt med 5 ml mættet natrium-  
 10 chloridopløsning og tørret over natriumsulfat, og opløsningen blev inddampet i vakuum.

Den olieagtige inddampningsrest blev rensat ved søjlechromatografi. Med ether/hexan (3:2) vandtes 188 mg (73% af det teor.) af titelforbindelsen.

15

$C_{25}H_{42}SiO_4$ : 434,702

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 6,75 (2d, 1H), 6,15 (d, 1H),  
 3,93 (s, 4H), 3,89 (s, 1H),  
 20 0,95 (s, 9H), 0,8 (s, 6H).

b) 3,3-Ethylendioxy-6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

25

Almen formel VIII:  $R_2$  = cyclohexyl

Z = tert.butyl-dimethylsilyl.

Til en opløsning af 1,36 g af det i Eksempel la vundne produkt i 18 ml methanol blev der sat 7,8 ml af en 0,4M methanolisk Cer-III-chloridopløsning, og der blev  
 30 under omrøring og afkøling med is, i små portioner tilsat 118,5 mg natriumborhydrid. Efter endt tilsætning blev der omrørt i yderligere fem minutter under isafkøling og derefter henstillet ved stuetemperatur med omrøring. Efter ca. 30 minutter blev der indrørt 31 ml pH 7-puffer  
 35 og tilsat ca. 80 ml methylenchlorid samt 50 ml mættet kaliumnatriumtartratopløsning, og den organiske fase blev fraskilt, og den vandige fase blev ekstraheret yderligere tre gange med hver gang ca. 50 ml methylenchlorid. De samlede methylenchlo-

ridopløsninger blev vasket med ca. 25 ml mættet natriumchloridopløsning, den organiske fase blev tørret over natriumsulfat, og opløsningen blev indampet i vakuum.

Den olieagtige indampningsrest blev rensed ved søjlechromatografi. Med ether/petroleumsether (1:1) vandtes 516,2 mg (38% af det teor.) af titelforbindelsen, 111,4 mg (8% af det teor.) af den tilsvarende 3'R-isomere samt 472,3 mg (35% af det teor.) af 3'RS-isomerblandingen, der ved fornyet chromatografi kunne opdeles yderligere.

10

$C_{25}H_{44}SiO_4$ : 436,718

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 5,48 (m, 2H), 3,90 (s, 4H),  
3,76 (m, 2H), 0,91 (s, 9H),  
0,6 (s, 6H).

15

c) 6 $\beta$ -(3'S-Hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3-on.

Almen formel II:  $R_2$  = cyclohexyl.

20

Af forbindelsen vundet ifølge Eksempel 1b blev 516,2 mg sat til 5 ml af en blanding af iseddike/tetrahydrofuran/vand (3:1:1), og der blev omrørt ca. 20 timer ved stuetemperatur. (Til reaktionskontrol anvendtes som DC-elueringsmiddel ether/acetone 2:1.) Derefter blev der forsigtigt tilsat 20 ml mættet natriumbicarbonatopløsning samt fast natriumbicarbonat, indtil eddikesyren var neutraliseret, hvorefter der blev ekstraheret tre gange med hver gang 10 ml methylenchlorid, de samlede methylenchloridopløsninger blev vasket med 10 ml mættet natriumchloridopløsning, den organiske fase blev tørret over natriumsulfat, og opløsningen blev indampet i vakuum.

30

Den olieagtige indampningsrest blev rensed ved søjlechromatografi. Med ether/acetone (2:1) vandtes 301 mg (92% af det teor.) af titelforbindelsen som farveløs olie, der ved stuetemperatur langsomt krystalliserede.

35

Smp.: 96-97,5°C.



$C_{17}H_{26}O_3$ : 278,395

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 5,48 (m, 2H), 3,88 (m, 2H).

5  $^{13}C$ -NMR (methanol- $d_4$ ): 222,52, 134,76, 133,78,  
79,01, 78,34, 58,49,  
46,63, 45,04, 44,31,  
43,52, 42,43, 36,28,  
30,01, 27,70, 27,21.

10

d) 3-(m-Methoxycarbonyl-benzyliden)-6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

Almen formel I:  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = \text{cyclohexyl}$ .

15 Til en suspension af 2,141 g natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid i 20 ml absolut benzen blev der under omrøring ved stuetemperatur samt under udelukkelse af fugtighed og under nitrogen som beskyttelsesgas sat 5,743 g m-methoxycarbonylbenzyltriphenylphosphoniumbromid. Der  
20 blev omrørt 30 minutter ved stuetemperatur og opvarmet en time til let kogning under tilbagesvaling. Der blev henstillet til afkøling til stuetemperatur, hvorefter der blev tilsat en opløsning af 224,3 mg af det i Eksempel 1c vundne produkt i 5 ml absolut benzen samt 154  $\mu$ l  
25 thiophenol. Der blev omrørt først en time ved stuetemperatur og derefter en uge ved 50-60°C (DC-elueringsmiddel: ether/ethylacetat 4:1).

Reaktionsblandingen blev udrørt med 100 ml vand, benzenlaget blev fraskilt, det vandige lag blev ekstraheret tre gange med hver gang 25 ml ether, de samlede organiske faser blev vasket med 25 ml mættet natriumchloridopløsning, tørret over natriumsulfat, og opløsningen blev indampet i vakuum.

35 Den olieagtige indampningsrest blev rensat ved søjlechromatografi. Med ether/ethylacetat (4:1) vandtes 145 mg (44% af det teor.) af 3EZ-formen af titelforbindingen som farveløs olie.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,77 (m, 2H), 7,32 (m, 2H),  
6,37 (s, udvidet, 1H), 5,49 (m, 2H),  
3,92 (s, 3H), 3,70 (m, 2H).

- 5 En opdeling i de Z- og E-isomere blev opnået ved HPLC på en Reversed Phase-søjle [LiChrosorb RP 80 10  $\mu\text{m}$  (Knaur) som søjlemateriale, søjlediameter 4,6 mm, gennemstrømningshastighed 2 ml/min]. Med methanol/vand (8:2) som elueringsmiddel vandtes ud fra 65 mg EZ-blanding 15,6  
10 mg af den Z-isomere og 28,2 mg af den ønskede E-isomere af titelforbindelsen, der havde smp. 126,5-128°C og viste følgende spektrumværdier:

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4$ : 410,559

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,77 (m, 2H), 7,32 (m, 2H),  
6,37 (s udbredt, 1 H),  
5,49 (m, 2H), 3,94 (s, 3H),  
3,70 (m, 2H).

20

$^{13}\text{C-NMR}$  (methanol- $\text{d}_4$ ): 148,39, 140,30, 134,82,  
134,33, 134,09, 131,23,  
130,31, 129,40, 127,94,  
122,58, 78,58, 78,34,  
57,76, 52,59, 45,71,  
45,04, 42,79, 41,15,  
39,87, 38,90, 30,13,  
27,70, 27,21.

25

- 30 e) 3EZ-(m-Carboxy-benzyliden)-6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]-octan.

Almen formel I:  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{cyclohexyl}$ .

- Til en opløsning af 145 mg af det i Eksempel 1d  
35 vundne produkt i 3EZ-formen i 5 ml methanol blev der sat 2 ml 1N natriumhydroxidopløsning, og der blev omrørt 2 timer ved stuetemperatur (DC-elueringsmiddel: ether/acetone 9:1). Der blev henstillet natten over ved stuetem-

peratur, under omrøring tilsat 2,2 ml 1N saltsyre, ekstraheret tre gange med hver gang 10 ml methylenchlorid, de samlede methylenchloridopløsninger blev vasket med 10 ml mættet natriumchloridopløsning, tørret over natriumsulfat, og opløsningen blev inddampet i vakuum.

Der vandtes 106 mg (76% af det teor.) af titelforbindelsen som farveløs olie, der ved stuetemperatur langsomt blev fast.

10  $C_{25}H_{32}O_4$ : 396,532

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 7,85 (m, 2H), 7,37 (m, 2H),  
6,33 (s udbredt, 1H),  
5,46 (m, 2H), 3,67 (m, 2H),  
15 3,08 (s, 3H, udvekslelig med  $D_2O$ ).

f) Denne forbindelse kan overføres i dens natriumsalt ( $R_1 = Na$ ) som nedenfor angivet:

Til en opløsning af 70,2 mg af carboxyforbindelsen i 5 ml methanol blev der under omrøring sat en opløsning af 29,8 mg natriumbicarbonat i 3 ml vand, og der blev henstillet natten over og opvarmet en time ved  $60^\circ C$ . Opløsningen blev inddampet i vakuum, og til inddampningsresten blev der sat yderligere 10 ml methanol, og der blev igen inddampet i vakuum. Den tørre inddampningsrest blev ekstraheret tre gange med hver gang 5 ml methanol, den methanoliske opløsning blev filtreret, og filtratet blev inddampet i vakuum.

Der vandtes 70,5 mg (95% af det teor.) af natriumsaltet i form af let gullige krystaller.

$C_{25}H_{31}O_4Na$ : 418,514

$^1H$ -NMR (methanol- $d_4$ ): 6,44 (s udbredt, 1H),  
35 5,49 (m, 2H).

## Eksempel 2

3E-(m-Carboxy-benzyliden)-6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

Almen formel I: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = cyclohexyl.

5 Ud fra 86 mg af det i Eksempel 1d vundne produkt i 3E-formen i 12 ml methanol og 3 ml 1N natriumhydroxidopløsning vandtes analogt med Eksempel 1e 78,5 mg (95% af det teor.) af titelforbindelsen som farveløs olie, der krystalliserede ved stuetemperatur. Smp.: 161-164°C.

10

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>: 396,532

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,90 (m, 2H), 7,43 (m, 2H),  
6,37 (s udbredt, 1H),  
15 5,51 (m, 2H), 3,78 (m, 3H).

## Eksempel 3

a) 3,3-Ethylendioxy-6 $\beta$ -[3'-oxo-3'-(1"-adamantyl)-1'E-propenyl]-7 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-cis-bicyclo-  
20 [3.3.0]octan.

Almen formel VI: R<sub>2</sub> = 1-adamantyl

Z = tert.butyl-dimethylsilyl.

242,6 mg Natriumhydrid-dispersion (50%'s i olie) i 20 ml absolut toluen blev analogt med Eksempel 1a omsat  
25 med 1,47 g 2-oxo-2-(1'-adamantyl)-ethanphosphorsyre-dimethylester i 40 ml absolut toluen samt 1,5 g 3,3-ethylendioxy-6 $\beta$ -formyl-7 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan i 5 ml absolut toluen. Der blev imidlertid her omrørt 6 timer og henstillet natten over i  
30 køleskab (DC-elueringsmiddel: ether/hexan 1:1).

Efter søjlechromatografi med petroleumsether/ether (4:1) vandtes 999,1 mg (45% af det teor.) af titelforbindelsen.

35 C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>SiO<sub>4</sub>: 486,778

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,61 (m, 2H), 3,88 (s, 4H),  
3,76 (m, 1H), 0,88 (s, 9H),  
0,03 (s, 6H).

5 Den ovenfor anvendte 2-oxo-2-(1'-adamantyl)-ethanphosphonsyredimethylester vandtes på følgende måde:

Til 45 ml tør ether blev der under omrøring i en nitrogenatmosfære ved ca.  $-70^\circ\text{C}$  dråbevis sat 77,5 ml af en 15%'s opløsning af n-butyllithium i hexan, hvorefter  
10 der blev tilsat en opløsning af 10,8 ml methanphosphonsyredimethylester i 50 ml tør tetrahydrofuran. Der blev omrørt i 15 minutter, dråbevis tilsat en opløsning af 10,4 g 1-adamantancarboxylsyreethylester i 50 ml tør tetrahydrofuran ved  $-75^\circ\text{C}$  og omrørt i 3 timer. Reaktions-  
15 blandingen fik i nattens løb lov at nå  $0^\circ\text{C}$ , og der blev ved forsigtig tilsætning af 4N saltsyre ved  $0^\circ\text{C}$  indstillet på pH 4-5.

Opløsningen blev inddampet i vakuum, inddampningsresten blev optaget i 100 ml ethylacetat og vasket tre  
20 gange med hver gang 30 ml mættet natriumchloridopløsning. De samlede vaskevæsker blev ekstraheret to gange med hver gang 10 ml ethylacetat, og de organiske faser blev samlet. Der blev tørret over natriumsulfat, og opløsningen blev inddampet i vakuum. Den olieagtige inddampnings-  
25 rest blev destilleret i vakuum, hvorved vandtes 10,4 g (72% af det teor.) af produktet som farveløs olie.

Kp.:  $170-171^\circ\text{C}/0,2$  mm Hg

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 3H),  
3,31 (s, 1H), 2,96 (s, 1H),  
1,94 (m, 15H).

b) 3,3-Ethylendioxy-6 $\beta$ -[3'S-hydroxy-3'-(1"-adamantyl)-1'E-propenyl]-7 $\alpha$ -tert.butyl-dimethylsilyloxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

Almen formel VIII:  $\text{R}_2$  = 1-adamantyl

Z = tert.butyl-dimethylsilyl.

Analogt med Eksempel 1b vandtes ud fra 422,5 mg af produktet fra Eksempel 3a i 5 ml methanol og 2,6 ml 0,4M methanolisk Cer-III-chloridopløsning samt 51,3 mg natriumborhydrid efter søjlechromatografi med petroleumsether/

5 ether (2:1) 314,1 mg (74% af det teor.) af titelforbindelsen og 56,9 mg (13% af det teor.) af den tilsvarende 3'R-isomere, der blev bortkastet.

$C_{29}H_{48}SiO_4$ : 488,794

10

3'S-Isomer:

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 5,50 (m, 2H), 3,93 (s, 4H),  
3,70 (m, 2H), 0,93 (s, 9H),  
15 0,08 (s, 6H).

$^{13}C$ -NMR (methanol- $d_4$ ): 134,88, 130,37, 119,97  
82,05, 80,28, 65,37,  
64,76, 58,07 43,95,  
20 43,10, 42,49, 40,91,  
39,26, 38,29, 37,80,  
36,77, 29,58, 26,48,  
18,81.

25 c) 6 $\beta$ -[3'S-Hydroxy-3'-(1"-adamantyl)-1'E-propenyl]-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3-on.

Almen formel II:  $R_2$  = 1-adamantyl.

Analogt med Eksempel 1c vandtes ud fra 314,1 mg af produktet fra Eksempel 3b efter søjlechromatografi med

30 ether/acetone (3:1) 192,2 mg af titelforbindelsen som hvide krystaller.

Smp.: 142-143,5°C (af diisopropylether).

35  $C_{21}H_{30}O_3$ : 330,471

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 5,52 (m, 2H), 3,95 (m, 1H),  
3,53 (m, 1H).

d) 3EZ-(m-Methoxycarbonyl-benzyliden)-6β-[3'S-hydroxy-3'-(1"-adamantyl)-1'E-propenyl]-7α-hydroxy-cis-bi-cyclo[3.3.0]octan.

Almen formel I:  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = 1\text{-adamantyl}$ .

5           Analogt med Eksempel 1d blev 195,9 mg af det i  
Eksempel 3c vundne produkt, 2,91 g m-methoxycarbonyl-  
benzyl-triphenylphosphoniumbromid og 1,09 g natrium-bis-  
(trimethylsilyl)-amid omsat indbyrdes. Efter søjlechromatografi med ether/acetone (4:1) vandtes 114,4 mg af  
10 titelforbindelsen (42% af det teor.) som fast stof.

$$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4: 462,636$$

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,86 (m, 2H), 7,36 (m, 2H),  
15 6,35 (s udbredt, 1H),  
5,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H),  
3,80 (m, 2H).

e) 3EZ-(m-Carboxy-benzyliden)-6 $\beta$ -[3'S-hydroxy-3'-(1"-adamantyl)-1'E-propenyl]-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo-[3.3.0]octan.

Almen formel I:  $R_1 = H$ ,  $R_2 = 1\text{-adamantyl}$ .

Analogt med Eksempel 1e vandtes ud fra 110,4 mg af produktet vundet i Eksempel 3d i 10 ml methanol og 3 ml 25 1N natriumhydroxidopløsning 79,3 mg af titelforbindelsen (74% af det teor.) som fast stof.

$$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_4: 448,609$$

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,83 (m, 2H), 7,37 (m, 2H),  
6,37 (s, udbredt, 1H),  
5,48 (m, 2H), 3,47 (m, 2H),  
3,25 (s, 3H, udvekslelig med  $\text{D}_2\text{O}$ ).

35 Eksempel 4

Der anvendtes samme fremgangsmåde som i eksemplerne 1-3 og vandtes ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer:

- a) 3E-(m-Ethoxycarbonyl-benzyliden)-6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

Almen formel I:  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = \text{cyclohexyl}$ .

5

$C_{27}H_{36}O_4$ : 424,586

Smp.: 115-116°C.

- 10  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 7,78 (m, 2H), 7,30 (m, 2H),  
6,31 (s udbredt, 1H),  
5,48 (m, 2H), 4,23 (q, 2H),  
3,70 (m, 2H), 1,38 (t).

- 15 b) 3E-[m-(n-Propyloxycarbonyl)-benzyliden]-6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

Almen formel I:  $R_1 = n-C_3H_7$ ,  $R_2 = \text{cyclohexyl}$ .

- 20  $C_{28}H_{38}O_4$ : 438,613

Smp.: 68-71°C.

- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 7,78 (m, 2H), 7,32 (m, 2H),  
25 6,33 (s udbredt, 1H),  
5,43 (m, 2H), 4,23 (t, 2H),  
3,64 (m, 2H).

- c) Natriumsalt af 3E-(m-carboxybenzyliden)-6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

Almen formel I:  $R_1 = Na$ ,  $R_2 = \text{cyclohexyl}$

$C_{25}H_{31}O_4Na$ : 418,514

35

- $^1H$ -NMR (methanol- $d_4$ ): 6,44 (s udbredt, 1H),  
5,51 (m, 2H).



d) 3E-(m-Carboxybenzyliden)-6 $\beta$ -[3'S-hydroxy-3'-(adamantyl-1'')-1'E-propenyl]-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]-octan.

Almen formel I:  $R_1 = H$ ,  $R_2 = 1$ -adamantyl

5

$C_{29}H_{36}O_4$ : 448,609

$^1H$ -NMR (methanol- $d_4$ ): 7,78 (m, 2H), 7,37 (m, 2H),  
6,38 (s udbredt, 1H),  
5,50 (m, 2H).

10

e) 3EZ-(m-Carboxybenzyliden)-6 $\beta$ -[3'S-hydroxy-3'-(3'',5''-dimethyladamantyl-1'')-1'E-propenyl]-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

15

Almen formel I:  $R_1 = H$ ,  
 $R_2 = 3,5$ -dimethyladamantyl-1.

$C_{31}H_{40}O_4$ : 476,663

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 7,78 (m, 2H), 7,32 (m, 2H),  
6,30 (s, udbredt, 1H), 5,41 (m, 2H),  
3,86 (s, 3H), 3,65 (m, 2H).

20

f) 3E-[m-(tert.-Butyloxycarbonyl)-benzyliden]-6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

25

Almen formel I:  $R_1 = (CH_3)_3C-$ ,  $R_2 =$  cyclohexyl.

$C_{29}H_{40}O_4$ : 452,635

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): (optaget ved 300 MHz):

7,88 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,37 (m, 2H),  
6,43 (s, udbredt, 1H), 5,55 (m, 2H),  
3,77 (m, 2H), 1,60 (s, 9H).

30

g) 3E-(m-Carboxybenzyliden)-6 $\beta$ -[3'S-hydroxy-3'-(4''-methyl-cyclohexyl)-1'E-propenyl]-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

35

Almen formel I:  $R_1 = H$ ,  $R_2 = 4$ -methylcyclohexyl.

$C_{26}H_{34}O_4$ : 410,559

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 7,77 (m, 2H), 7,32 (m, 2H),  
6,34 (s, udbredt, 1H), 5,46 (m, 2H),  
3,88 (s, 3H), 3,71 (m, 2H).

h) Kaliumsalt af 3E-(m-carboxybenzyliden)-6 $\beta$ -(3'S-hydroxy-3'-cyclohexyl-1'E-propenyl)-7 $\alpha$ -hydroxy-cis-bicyclo[3.3.0]octan.

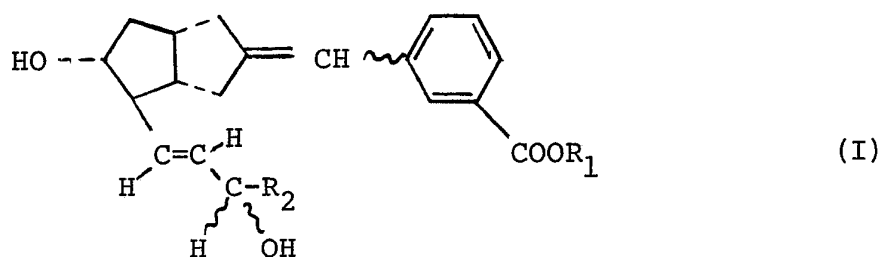
Almen formel I:  $R_1 = K$ ,  $R_2 = \text{cyclohexyl}$

$C_{25}H_{31}OK$ : 434,624

$^1H$ -NMR (methanol- $d_4$ ): 6,44 (s, udbredt, 1H), 5,51 (m, 2H).

# P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af cis-bicyclo[3.3.0]octanderivater med den almene formel I:

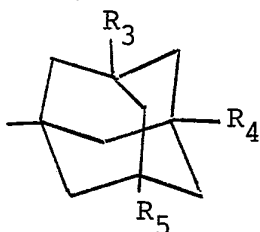


hvor phenylgruppen med hensyn til dobbeltbindingen udviser EZ- eller E-konfiguration, og der ved det gruppen  $R_2$  bærende carbonatom foreligger RS- eller S-konfiguration, og hvor

$R_1$  er et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 C-atomer eller en farmaceutisk acceptabel kation, og

$R_2$  er en cyclohexylgruppe, en 4-methylcyclohexylgruppe eller en 1-adamantylgruppe med strukturen:

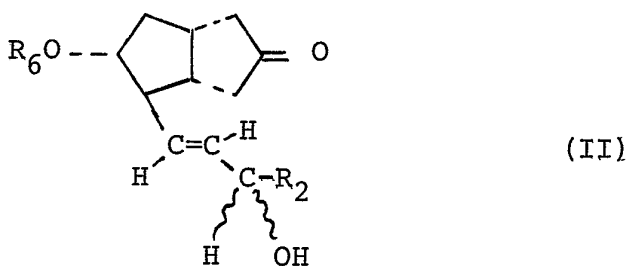
5



hvor  $R_3$ ,  $R_4$  og  $R_5$  er ens eller forskellige og er hydrogen eller methyl,

10 k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den al-  
mene formel II:

15



hvor:

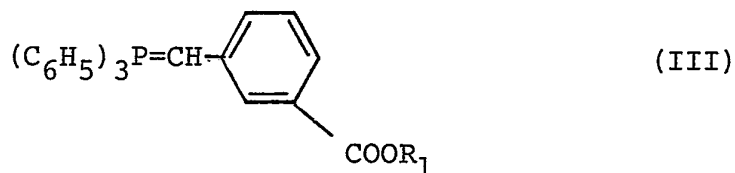
20  $R_2$  er som ovenfor defineret, og

$R_6$  er et hydrogenatom eller en under milde betingelser  
fraspaltelig beskyttelsesgruppe,

under udelukkelse af fugtighed og oxygen, i nærværelse af  
et aprotisk opløsningsmiddel ved temperaturer fra ca.

25  $0^{\circ}\text{C}$  til ca.  $100^{\circ}\text{C}$  omsættes med en forbindelse med form-  
len III:

30



hvor  $R_1$  er som ovenfor defineret,

hvorefter, når  $R_6$  er forskellig fra hydrogen, beskyttel-  
sesgruppen  $R_6$  fraspaltes, hvorpå der om nødvendigt på den  
35 vundne forbindelse med formlen I, når  $R_1$  deri er et hy-  
drogenatom, foretages forestring af carboxylgruppen til  
en gruppe  $\text{COOR}_1$ , hvor  $R_1$  er en  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylgruppe, eller når  
 $R_1$  deri er en  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkylgruppe, foretages forsæbning af gruppen

COOR<sub>1</sub> til en carboxylgruppe, og et vundet produkt (med R<sub>1</sub>=H), om ønsket, derefter overføres i et farmaceutisk acceptabelt salt.

5           2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at reaktionen gennemføres under tilsætning af  
en svagt sur forbindelse, navnlig en eventuelt substitu-  
eret thiophenol.

          3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e -  
10 t e g n e t ved, at R<sub>6</sub> er en tert.butyldimethylsilyl-  
gruppe.