



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTLEGNINGSKRIFT (11) Nr. 162155

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 D 213/55, 401/06,
409/06

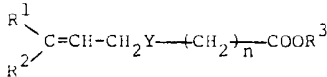
(21) Patentsøknad nr	832137	(86) Internasjonal søknad nr	-
(22) Inngivelsesdag	13.06.83	(86) Internasjonal inngivelsesdag	-
(24) Løpedag	13.06.83	(85) Videreføringssdag	-
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr		(41) Alment tilgjengelig fra	15.12.83
		(44) Utlegningsdag	07.08.83
(71)(73) Søker/Patenthaver	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD., 27 Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japan.	(72) Oppfinner	SHINJI TERA0, Toyonaka, Osaka, KOHEI NISHIKAWA, Nishikyo-ku, Kyoto, Japan.

(74) Fullmektig	Siv.ing. Lars Brevig, Bryns Patentkontor A/S, Oslo.	(30) Prioritet begjært	14.06.82, 01.12.82, JP, nr 102488/82, 211753/82.
-----------------	--	------------------------	---

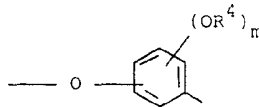
(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK AKTIVE VINYLKARBOKSYLSYRE-DERIVATER.**

(57) Sammendrag

Nye forbindelser med formel:



hvor R¹ er pyridylgruppen, R² er en fenylgruppe, en tienylgruppe, en furylgruppe, en naftylgruppe, en benzotienylgruppe eller pyridylgruppe, som eventuelt kan være substituert med en lavere alkoksygruppe, en lavere alkylgruppe, et halogenatom, trifluormetylgruppe, en lavere alkenylgruppe eller metylendioksygruppen, R³ er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, og n er et helt tall på 0 til 6, Y er svovel, metylengruppen eller en gruppe med formelen:



hvor R⁴ er hydrogen eller acetylgruppen og m er 0 eller 1, samt deres farmasøytisk akseptable salter, har en inhiberende virkning på biosyntese av tromboxan A₂ (TXA₂) og en akselererende virkning på produktiviteten for prostaglandin I₂ (PGI₂), og kan brukes på pattedyr til forebygging eller behandling av trombose forårsaket av blodplateaggregering eller av blodmangel-sykdommer forårsaket av blodåresammentreninger i hjerte-, hjerne- og det perifere blodsirkulasjonssystemet, (f.eks. hjerteinfarkt, apopleksi, infarkt i blodårer i nyrer, lunger og andre organer, sår i fordøyelseskanalen, etc.). Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstillingen av nye, substituerte vinylkarboksylsyrederivater som har den virkning at de spesifikt inhiberer den enzymatiske syntese av tromboxan A₂ (TXA₂).

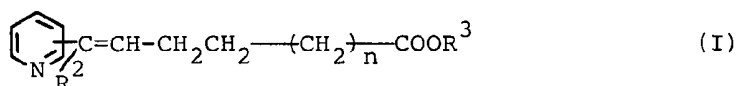
5

Man har med utgangspunkt i molekylær orbitalteori utført analytiske undersøkelser på faktorer ved den 3-dimensjonale strukturen til prostaglandin H₂ (PGH₂) som spiller en rolle som substrat for enzymatisk syntese av tromboxan A₂ (TXA₂), studert oppbyggingen av en molekylmodell med en inhiberende virkning på den enzymatiske syntesen av tromboxan A₂, og funnet frem til en gruppe med farmakologisk utmerkede forbindelser som har en ny struktur og en inhiberende virkning på den enzymatiske syntesen av tromboxan A₂.

15

Ovennevnte nye, substituerte vinylkarboksylsyrederivater har den generelle formel:

20



25

hvor R² er fenyl, tienyl, naftyl eller pyridyl, hvor fenylgruppen eventuelt kan være substituert med laverealkoksy, laverealkyl, halogen, trifluormetyl eller metylendioksy, R³ er hydrogen eller laverealkyl, og n er et helt tall fra 0 til 6, samt isomerer og farmasøytisk akseptable salter derav.

30

I formel (I) ovenfor kan pyridylgruppen som representeres ved R² være en hvilken som helst av 2-pyridyl, 3-pyridyl og 4-pyridyl, og tienyl- og naftylgruppen kan henholdsvis være hvilken som helst av 2-tienyl og 3-tienyl, α-naftyl og β-naftyl.

35

Som substituentene på fenyl, tienyl, naftyl og pyridyl vist ved R² som er laverealkoksy, laverealkyl, halogen og trifluormetyl, kan eksemplifiseres ved grupper med 1 til 4 karbonatomer, slik som metoksy, etoksy, n-propoksy, i-propoksy,

162155

2

n-butoksy, i-butoksy, t-butoksy, etc., grupper med 1 til 4 karbonatomer, slik som metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, etc., fluor, klor, brom, etc. Når fenyl-, tienyl-, naftyl- eller pyridyl- gruppen vist ved R^2 har en substituent, kan substitusjonen ha funnet sted i en valgfri stilling i ringen. Som det lavere alkyl vist ved R^3 i formel I kan det nevnes grupper med 1 til 4 karbonatomer, slik som metyl, etyl, n-propyl, t-butyl, etc.

Forbindelsene med den generelle formel (I) kan foreligge i form av farmasøytisk akseptable salter eller addisjonssalter. Addisjonssaltene kan f.eks. være dem med saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre, svovelsyre, sitronsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, metansulfonsyre eller benzensulfonsyre. Når R^3 i forbindelsen (I) er hydrogen, kan forbindelsen (I) være et alkalimetallsalt, slik som natriumsalt eller kaliumsalt, eller et jordalkalimetallsalt, slik som kalsiumsalt.

Typiske eksempler på forbindelsen (I) som kan oppsummeres, er 7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre, 8-fenyl-8-(3-pyridyl)-7-heptensyre, 7-(2-tienyl)-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre, 8-(2-tienyl)-8-(3-pyridyl)-7-oktensyre eller 7-(2-naftyl)-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre.

De substituerte vinylkarboksylsyrederivatene med formel (I) og saltene derav, har en sterk inhiberende virkning på tromboksan-syntese som er oppløst og utskilt fra mikrosomer fra blodplater hos menneske, kyr og hester, og disse forbindelser oppviser en sterk inhiberende virkning på biosyntese av tromboxan A_2 (TXA₂) in vivo.

Forbindelsene (I) og salter derav har også en forøkende virkning på produksjonen av prostaglandin I₂ (PGI₂) og gir derved en forlengende virkning på glatte arteriemuskler, en inhiberende virkning på platelettaggregering eller en re-dissosieringsvirkning på platelettaggregeringen.

Nærmere bestemt er prostaglandin G_2 (PGG_2) eller prostaglandin H_2 (PGH_2) viktige mellomprodukter for tromboksan A_2 , prostaglandin I_2 og andre prostaglandiner, og forbindelsene (I) og salter derav ifølge denne oppfinnelsen oppviser en inhiberende virkning på enzymet som er istand til å omdanne PGH_2 eller PGG_2 til tromboksan A_2 (tromboksan A_2 syntetase) ved en svært lav konsentrasjon (ikke høyere enn 3×10^{-8} mol), mens de ikke oppviser noen vesentlig virkning f.eks. til å inhibere enzymer som er i stand til å omdanne PGH_2 eller PGG_2 til prostaglandin I_2 og andre prostaglandiner som kreves fysiologisk, f.eks. PGI_2 syntetase og andre prostaglandinsyntetiserende enzymer, men har heller en nyttig virkning til å akselerere effektiviteten ved utnyttelse av PGG_2 til å forårsake produksjon av PGI_2 in vivo.

Som forklart ovenfor, inhiberer substituerte vinylkarbonylderivater som kan fremstilles ved formelen (I) og salter derav, spesifikt virkningen av karboksan A_2 (TXA_2) syntetase, uten å utøve noen vesentlig innflytelse på virkningen av prostaglandin I_2 (PGI_2) syntetase eller prostaglandin-syntetase (fettsyre-cyklooksygenase).

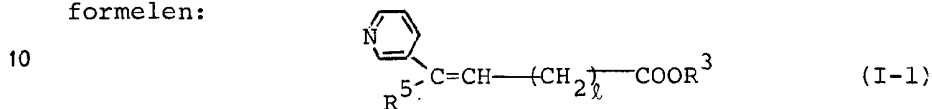
Forbindelsene (I) og salter derav fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse har bemerkelsesverdig mindre toksisitet (f.eks. var ingen mus død etter 14 dager når 7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptansyre ble administrert oralt i en mengde på 1000 mg/kg til mus), og der er en karakteristisk bred margin mellom mengden som oppviser toksisitet og den som oppviser farmakologiske virkninger. Forbindelse med formel (I) har derfor mindre uønskede bivirkninger og kan brukes hos pattedyr (f.eks. kaniner, marsvin, hunder, mennesker, etc.) til forebyggingen eller behandlingen av trombose forårsaket av blodplateaggregering eller blodmangelsykdommer forårsaket av blodåresammentreknings i hjerte-, hjerne- og det perifere blodsirkulasjonssystemet (f.eks. hjerteinfarkt, angina pectoris-slag, blodmangelsykdom i nyrene, lungene og andre organer, sår i fordøyelsessystemet, etc.).

162155

4

For praktisk administrering kan forbindelsene med formel (I) brukes oralt som tabletter, kapsler, pulvere eller granuler, og ikke oralt som injeksjoner eller pellets. Doseringen ved oral bruk varierer vanligvis fra 50 mg til 500 mg pr. voksen pr. dag, og fra 50 mg til 200 mg for ikke-oral bruk, fordelt på 1 til 3 ganger daglig.

Blant forbindelsene med formel (I) er forbindelsene med formelen:



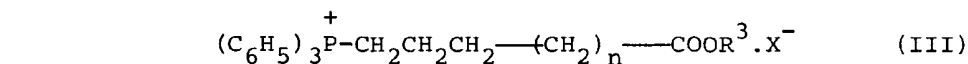
15 hvor R⁵ er en fenylgruppe eller en tienylgruppe, hvor fenylgruppen kan ha en laverealkoksygruppe, en laverealkylgruppe, et halogenatom eller trifluormetylgruppe, l er et helt tall fra 3 til 7, og R³ har betydningen angitt ovenfor, og farmasøytisk akseptable salter derav foretrukket p.g.a. inhiberende virkning i tromboksan A₂ syntese.

20 Laverealkoksygrupper, laverealkylgrupper og halogenatomer som er substituentene på fenylgruppen vist ved R⁵ er alle henholdsvis de samme som dem for R². Tienylgruppen vist ved R⁵ er også den samme som den vist ved R².

25 Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene med formel (I) ved at man omsetter en forbindelse med formelen:



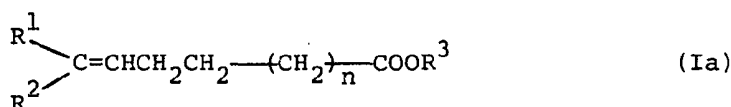
hvor R² har den ovenfor angitte betydning, med en forbindelse med formelen:



hvor R³ og n har de ovenfor angitte betydninger, og X er et halogenatom,

og, om ønsket, omdanner en således erholdt forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og/eller oppløser produktet i dets isomerer.

- 5 Omsetningen av forbindelsen (II) med forbindelsen (III) gir en forbindelse med formelen:



10

hvor hvert symbol har den samme betydning som definert ovenfor.

- 15 Som halogenatomet vist ved X i formelen (III) kan det f.eks. nevnes klor eller brom.

- Omsetningen av forbindelsen (II) med forbindelsen (III) utføres vanligvis i nærvær av en base i et oppløsningsmiddel som brukes. Som slike baser oppsummeres f.eks.
- 20 n-butyllitium, natriumhydrid eller kaliumtertiært butoksyd. Blant disse anvendes fortrinnsvis n-butyllitium og natriumhydrid. Basen brukes vanligvis i en mengde på 1,5 til 4 mol, fortrinnsvis i en mengde på 2 til 3 mol, pr. mol forbindelse (III). Som oppløsningsmiddel kan det nevnes f.eks.
- 25 eter, tetrahydrofuran, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd eller et blandet oppløsningsmiddel av 2 eller flere av disse. Ved denne omsetningen bringes vanligvis 1 mol av forbindelse (II) i kontakt med 0,8 til 1,2 mol av forbindelse (III). Omsetningen utføres fortrinnsvis under atmosfæren av en tørr, inert gass (f.eks. nitrogen-, argon-
- 30 og heliumgass). Reaksjonstemperaturen varierer fra -10°C til 50°C , fortrinnsvis fra 0°C til 30°C . Utviklingen av omsetningen kan følges ved å observere forsvinningen av den bestemte fargen til fosfolanet, og vanligvis fullføres
- 35 omsetningen i løpet av ca. 1 til 6 timer.

Således fremstilte substituerte vinylkarboksylsyrederivater

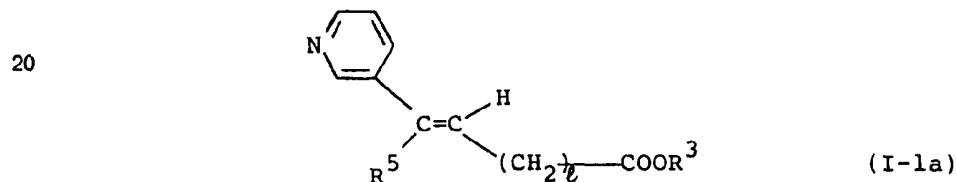
162155

6

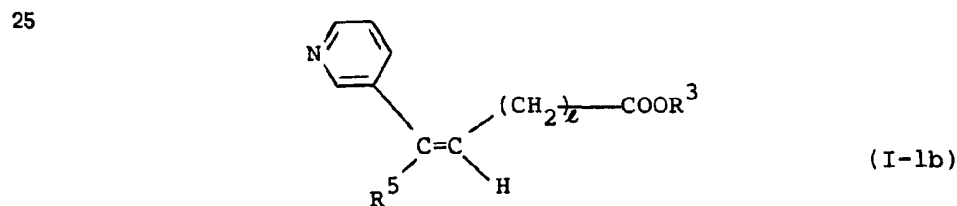
(I) kan frasepareres og renses ved en i og for seg vanlig kjent fremgangsmåte, slik som ekstraksjon, konsentrasjon, krystallisasjon eller væskechromatografi. Forbindelsene (I) fårer til kategorien tri-substituerte olefinforbindelser og inkluderer, avhengig av det aktuelle tilfellet, 2 typer geometriske isomerer. Adskillelse av slike isomerer kan utføres f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon eller chromatografi.

Når en forbindelse (I) er en karboksylsyre (R^3 i formel (I) er hydrogen), kan den overføres til en esterform (R^3 i formel (I) er en laverealkyl), og omvendt, når en forbindelse (I) er en ester, kan den overføres til den frie karboksylsyreformens.

Hver av forbindelsene med formel (I-1) har to geometriske isomerer med formlene:



og



hvor hvert symbol har betydningen angitt ovenfor.

I det nedenstående vil forbindelsen hvor, slik som i tilfellet for forbindelser representert ved formelen (I-1a), pyridinringen som erstatter et av karbonatomene som er involvert i vinyl-dobbeltbindingen og hydrogenatomet som erstatter det andre karbonatomet, er ordnet i den samme

retning, henvises til som E-isomeren, og forbindelsen hvor, slik som i tilfellet med forbindelser som er fremstilt ved formel (I-lb), pyridinringen som erstatter et av karbonatomene involvert i vinyl dobbeltbindingen, og hydrogenatomet som erstatter det andre karbonatomer, er ordnet i den motsatte retning, henvises til som Z-isomeren.

Z-isomeren (I-lb) kan isomeriseres til E-isomeren (I-la) ved isomeriseringsreaksjon som omfatter oppvarming av Z-isomeren i nærvær av en mineralsyre.

Isomeriseringsreaksjonen utføres vanligvis enten i vann eller i et vandig, organisk oppløsningsmiddel. Dette vandige organiske oppløsningsmiddel bør først og fremst være et oppløsningsmiddel som ikke vil dekomponeres av mineralsyrer. Følgelig kan f.eks. blandingen av vann med eddiksyre, maurusyre, etc. nevnes. Mineralsyren kan f.eks. være saltsyre, svovelsyre, forforsyre, hydrobromsyre, perklorsyre, metansulfonsyre e.l. selv om saltsyre, hydrobromsyre eller fosforsyre fortrinnsvis anvendes. Denne syre brukes vanligvis i forholdet ca. 6 til 15 mol pr. mol av utgangsforbindelsen (I-lb). Reaksjonstemperaturen er vanligvis ca. 50 til 140°C, og fortrinnsvis ca. 100 til 130°C. Ved en lavere temperatur forsinkes reaksjonen uønsket. Reaksjonstiden varierer med typen og mengden av syrekatalysatoren som brukes, og oppvarmingstemperaturen. Vanligvis velges det slike reaksjonsbetingelser at en likevekt for syreisomeriseringen vil nås i løpet av 10 til 40 timer.

Denne reaksjonen er en likevektsreaksjon mellom E-isomer (I-la) og Z-isomeren (I-lb), og ved å utsette enten E-isomeren eller Z-isomeren eller en valgfri blanding av E- og Z-isomerene for isomeriseringsreaksjonen, kan den bli omdannet til en blanding som består av ca. 60-70% E-isomer (I-la) og ca. 30-40% av Z-isomer (I-lb). Ettersom, slik som tidligere nevnt, E-isomeren er farmakologisk overlegen i forhold til Z-isomeren, anvendes denne reaksjonen fordelaktig på blandinger som inneholder 40% eller mer av Z-isomer.

Når denne reaksjonen utføres ved å bruke en forbindelse med generell formel (I-lb) hvor R^3 er en laverealkylgruppe som et utgangsmateriale, finner samtidig en hydrolysereaksjon sted, hvorved man får forbindelsen (I-la) hvor R^3 er hydrogen.

Produktforbindelsen (I-la) (E-isomer) som lar seg erholde ved denne reaksjonen, kan isoleres og renses ved slike fremgangsmåter som f.eks. å justere reaksjonsblandingen til pH 5,0 til 6,0, med ammoniakk, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd e.l., ekstrahere produktforbindelsen med et organisk oppløsningsmiddel, slik som etylacetat, kloroform, diklormetan e.l., og underkaste ekstratet en vanlig brukt rensefremgangsmåte slik som krystallisasjon eller kromatografi. Utbyttet av denne isomeriseringsreaksjonen kan forbedres ved gjentatt anvendelse derav på resten av Z-isomerrik blanding som er tilbake etter isolering, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon, av E-isomer (I-la).

Når forbindelsene med generell formel (I-la) og (I-lb) er karboksylsyrer (i formlene (II) og (III) er R^3 et hydrogenatom), kan disse syrene om nødvendig forestres til de tilsvarende estere (i formlene (I-la) og (I-lb) er R^2 en laverealkylgruppe). Omvendt kan, dersom forbindelsene (I-la) og (I-lb) er estere, dihydrolyseres til de frie karboksylsyrer.

Forbindelsen (I-l) erholdt i omsetningen av forbindelse (II) med forbindelse (III) er en i det vesentlige ekvimolar blanding av E- og Z-isomerer. Denne blanding kan brukes direkte ved anvendelsen av forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse, men det er selvfølgelig mulig å adskille E- og Z-isomerer fra hverandre ved hjelp av fraksjonert rekrystallisasjon eller væskechromatografi og underkaste Z-isomerer alene isomeringsreaksjonen nevnt ovenfor.

En forbindelse (II) kan fremstilles ved å la en organisk

162155

10

Fremgangsmåte B.

Benzotiofen (2,0 g, 14,9 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (6 ml) og eter (12 ml) under argon. Til oppløsningen
5 ble det dråpevis tilsatt n-butyllitium (1,62 molar konsentrasjon, 2,5 ml) i heksan ved en temperatur som varierte fra -20°C til 0°C, hvorefter oppløsningen ble blå. 15 minutter senere ble det til oppløsningen tilsatt dråpevis en oppløsning av nikotinaldehyd (1,5 g) i tetrahydrofuran
10 (5 ml) ved en temperatur som varierte fra 0°C til 25°C. Blandingen ble omrørt i 1 time. Til reaksjonsoppløsningen ble tilsatt vann (50 ml) og blandingen ble underkastet ekstraksjon med etylacetat. Etylacetat-sjiktet ble adskilt og renses ved en i og for seg kjent fremgangsmåte, hvorved
15 man fikk en sekundær alkoholforbinding (VIIa-23 i tabell 1) (2,1 g). Data som omfatter fysikalsk kjemiske egenskaper, er vist i tabell 1.

20

25

30

35

Tabell 1

5

10

Forb. nr.	R ²	Smp.	Elementæranalyse	
			Beregnet	Funnet
VIIa-1		106-107°C	C 72,54 H 6,09 N 6,51	72,41 6,15 6,70
VIIa-2		107-108°C	C 79,26 H 7,54 N 6,16	79,51 7,35 6,17
VIIa-3		125-126°C	C 65,57 H 3,82 N 5,30	54,50 3,76 5,31
VIIa-4		95-96°C	C 54,57 N 3,82 N 5,30	54,53 3,86 5,32
VIIa-5		125-126°C	C 54,57 H 3,82 N 5,30	54,51 3,86 5,31
VIIa-6		72-73°C	C 70,31 H 7,01 N 5,13	69,66 6,89 5,19

15

20

25

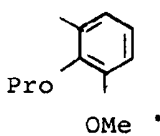
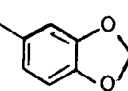
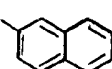
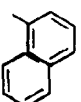


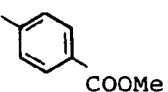
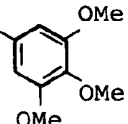
30

35

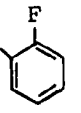
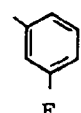
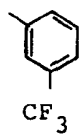
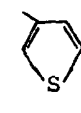

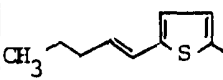
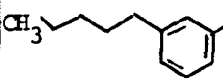
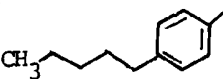
162155

12

Tabell 1 forts.

Forb. nr	R ²	Smp.	Elementæranalyse Beregnet Funnet	
5 VIIa-7		79-80°C	C 70,31	70,44
			H 7,01	6,96
			N 5,13	5,39
10 VIIa-8		105-106°C	C 69,11	68,07
			H 4,84	4,57
			N 6,11	6,14
15 VIIa-9		125-126°C	C 81,68	81,40
			H 5,57	5,70
			N 5,95	6,16
20 VIIa-10		123-125°C	C 81,68	81,61
			H 5,57	5,83
			N 5,95	6,16
25 VIIa-11		59-60°C	C 62,80	62,61
			H 4,74	4,74
			N 7,33	7,64
30 VIIa-12		oljeaktig	C 70,95	71,06
			H 5,41	5,28
			N 7,52	7,32
35 VIIa-13		150-152°C	C 69,12	60,30
			H 5,39	5,40
			N 5,76	5,81
35 VIIa-14		97-98°C	C 65,44	65,37
			H 6,22	6,20
			N 5,09	5,15

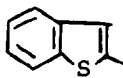
Tabell 1 forts.

Forb. nr.	R ²	Smp.	Elementæranalyse	
			Beregnet	Funnet
5 VIIa-15		86-87°C	C 70,92 H 4,96 N 6,89	71,34 4,90 6,92
10 VIIa-16		73-74°C	C 61,66 H 3,89 N 5,53	6,148 3,84 5,43
15 VIIa-17		oljeaktig	C 62,80 H 4,74 N 7,33	62,76 4,83 7,16
20 VIIa-18		oljeaktig	C 62,80 H 4,74 N 7,33	62,76 4,83 7,16
25 VIIa-19		oljeaktig	C 68,56 H 5,18 N 8,00	68,64 5,30 7,89
30 VIIa-20		oljeaktig	C 69,46 H 6,61 N 5,40	69,63 6,38 5,62
35 VIIa-21		oljeaktig	C 79,97 H 8,29 N 5,49	80,21 8,16 5,52
35 VIIa-22		oljeaktig	C 79,96 H 8,29 N 5,49	79,84 8,33 5,32

162155

14

Tabell 1 forts.

Forb. nr.	R ²	Smp.	Elementæranalyse	
			Beregnet	Funnet
5 VIIa-23		141-142°C	C 69,68 H 4,59 N 5,80 S 13,29	69,77 4,40 5,72 13,40

10

15

20

25

30

35

Henvisningseksempel 2.

En alkoholforbindelse (VIIa) fremstilt ifølge henvisnings-
eksempel 1, ble overført til en karbonylforbindelse (IIa
5 i tabell II) ved hjelp av fremgangsmåte A eller fremgangs-
måte B vist nedenunder.

Oksydasjon med mangandioksyd var istand til å gi oksyda-
sjon av alle de sekundære alkoholforbindelsene (VII) og
10 oksydasjon med dimetylsulfoksyd-oksalylklorid kunne gi
oksydasjon av alle forbindelsene med unntak av de som inne-
holdt en tiofenkjerne.

Fremgangsmåte A.

15 Alkoholforbindelsen (VIIa-11) (4,0 g, 21 mmol) ble oppløst
i metylenklorid (70 ml). Til oppløsningen ble tilsatt
mangandioksyd (13 g) og blandingen ble omrørt i 10 timer
under oppvarming. Deretter ble mangandioksyd fjernet ved
20 filtrering. Filtratet blandet med utvaskinger av mangandi-
oksyd med etylacetat og aceton, ble konsentrert. Konsen-
tratet ble rekrystallisert fra en blanding av isopropyleter
og etylacetat, hvorved man fikk den tilsvarende karbonyl-
forbindelse (IIa-12 i tabell 2) (3 g, 75%).
25

Fremgangsmåte B.

30 Oksalylklorid (2,2 ml) ble oppløst i metylenklorid (50
ml) og oppløsningen ble avkjølt til -60°C , hvortil det
ble tilsatt dråpevis en metylenkloridoppløsning (5 ml)
som inneholdt dimetylsulfoksyd (4 ml) ved en temperatur
som varierte fra -60°C til -50°C . Til blandingen ble det
videre tilsatt dråpevis en metylenkloridoppløsning (50
ml) av alkoholforbindelse (VII-2, 4,5 g, 20 mmol) i løpet
35 av 10 minutter i det samme temperaturområdet. I løpet
av ytterligere 15 minutter ble trietylamin (15 ml) gradvis
tilsatt til blandingen, deretter ble reaksjonstemperaturen

162155

16

økt til værelsestemperatur i løpet av ca. 1 time. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt vann (20 ml) og oppløsningsmidlet ble avdampet. Resten ble underkastet ekstraksjon med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med vann, tørket og oppkonsentrert under redusert trykk. Konsentratet ble rensed ved hjelp av silikagel-kromatografi hvorved man fikk den tilsvarende karbonylforbindelsen (IIa-3) i tabell 2, 4,3 g, 98%).

Ved den fremgangsmåte som er analog med de ovenfor nevnte to fremgangsmåter, ble karbonylforbindelsene angitt i tabell 2 nedenunder fremstilt (IIa-1 - IIa-25, i tabell 2).

15

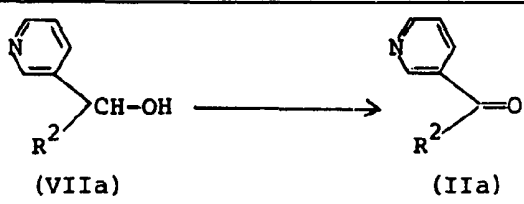
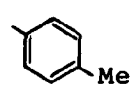
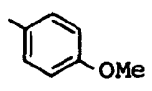
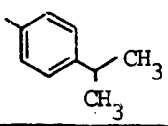
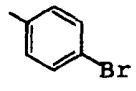
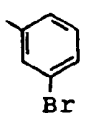
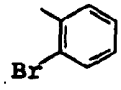
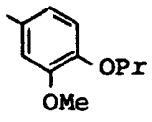
20

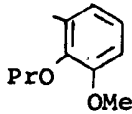
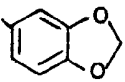
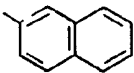
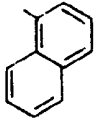


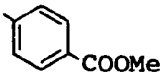
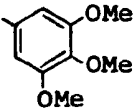
25

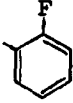
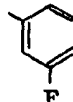
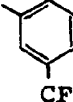
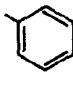


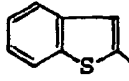
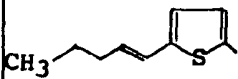
30

35

Tabell 2

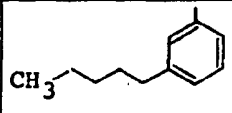

 (VIIa) \longrightarrow (IIa)			
Forb. nr.	R ²	Smp.	Elementaranalyse Beregnet & Funnet
IIa-1		77- 78°C	C 79.16 79.21 H 5.62 5.37 N 7.10 6.99
IIa-2		98- 99°C	C 73.22 72.94 H 5.20 5.15 N 6.57 6.52
IIa-3		Oljeaktig.	C 79.97 79.79 H 6.71 6.84 N 6.22 6.20
IIa-4		Oljeaktig	C 54.99 54.78 H 3.08 3.14 N 5.35 5.22
IIa-5		57- 58°C	C 54.99 54.82 H 3.08 3.21 N 5.35 5.42,
IIa-6		Oljeaktig	C 54.99 55.07 H 3.08 3.10 N 5.35 5.26
IIa-7		117-118°C	C 70.83 70.74 H 6.31 6.43 N 5.16 5.09

Forb.nr.	R ²	Smp.	Elementæranalyse	
			Beregnet	Fundet
IIa-8		Oljeaktig	C 70.83 H 6.31 N 5.16	70.89 6.34 5.23
IIa-9		112-113°C	C 68.82 H 3.99 N 6.17	68.86 3.95 6.28
IIa-10		71- 72°C	C 82.38 H 4.75 N 6.01	82.33 4.80 5.99
IIa-11		Oljeaktig	C 82.38 H 4.75 N 6.01	82.46 4.82 6.11
IIa-12		93- 94°C	C 63.47 H 3.73 N 7.40	63.97 3.88 7.36
IIa-13		115-116°C	C 71.73 H 4.38 N 15.21	71.81 4.34 15.11
IIa-14		144-145°C	C 69.70 H 4.60 N 5.81	69.77 4.51 6.06
IIa-15		Oljeaktig	C 65.92 H 5.53 N 5.13	66.12 5.43 5.08

Forb. nr.	R ²	Smp.	Elementæranalyse	
			Beregnet	Fundet
IIa-16		Oljeaktig	C 71.64 H 4.01 N 6.96	71.73 4.03 6.87
IIa-17		45- 46°C	C 71.64 H 4.01 N 6.96	71.64 4.11 6.45
IIa-18		Oljeaktig	C 62.16 H 3.21 N 5.58	62.21 3.16 5.64
IIa-19		Oljeaktig	C 71.64 H 4.01 N 6.96	71.68, 4.13 6.92
IIa-20		74- 75°C	C 63.47 H 3.73 N 7.40	63.32 3.85 7.22
IIa-21		57- 58°C	C 69.36 H 4.07 N 8.09	69.28 4.10 8.16
IIa-22		94- 95°C	C 70.27 H 3.79 N 5.85 S 13.40	70.35 3.68 5.92 13.34
IIa-23		Oljeaktig	C 70.01 H 5.88 N 5.44 S 12.46	69.87 5.92 5.38 12.58

162155

20

Forb. nr.	R ²	Smp.	Elementæranalyse	
			Beregnet	Funnet
IIa-24		Oljeaktig	C 80.61 H 8.36 N 5.53	80.69 8.35 5.42
IIa-25		Oljeaktig	C 80.61 H 8.36 N 5.53	80.53 8.48 5.41

Eksempel 1.

5 Til dimetylsulfoksyd (40 ml) ble dråpevis tilsatt natrium-
hydrid (1,0 g) og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 30
minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestem-
peratur, det ble tilsatt 5-karboksy-pentyltrifenylfosfonium-
bromid (9,5 g, 21 mmol) og blandingen ble omrørt i 5 minut-
10 ter. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt en tetrahydro-
furan oppløsning (10 ml) av 3,7 g (0,02mol) 3-benzoylpyri-
din. Blandingen ble omrørt i 30 minutter ved værelsestem-
peratur etterfulgt av tilsetning av vann (100 ml) og under-
kastet ekstraksjon 2 ganger med etylacetat (50 ml) De
15 vandige sjiktene ble blandet og justert til pH 6 med 2N
HCl, som ble underkastet ekstraksjon med etylacetat. De
organiske sjiktene ble blandet og vasket med vann og tørket
(magnesiumsulfat). Oppløsningsmidlet ble så avdampet og
resten ble underkastet silikagelkromatografi under anvend-
20 else av etanol-etylacetat (1:5) som eluent, hvorved man
fikk (E)+(Z)-7-(3-pyridyl)-7-fenyl-6-heptensyre (Ia-3,
Ia-4 i tabell 3) (4,5 g 79%).

Ved hjelp av fremgangsmåte som er analog med eksemplet
ovenfor, ble (Ia-1 ~ Ia-10) i tabell 3-1, (Ib-11 - Ib-38)
25 i tabel 3-2, (Ic-39 - Ic-41) i tabell 3-3 og (Id-42) i
tabell 3-4 fremstilt.

Adskillelse av isomerer ble utført ved hjelp av fraksjo-
nert krystallisasjon eller en væskekromatografi under an-
30 vendelse av "Lobar Lichroprep RP-8 (40-63 µm, fremstilt
av Merck & Co.).

Tabell 3-1

Forb. nr.	n	Isomer *1 (smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)		
Ia-1	1	Z	11.1 (1H,COOH), 8.53 (1H,m), 8.45 (1H,m), 7.20 (7H,m), 6.17 (1H,t,7Hz), 2.32 (2H,m), 2.17 (2H,m), 1.79 (2H,m),		
Ia-2	1	E	11.1 (1H,COOH), 8.53 (1H,m), 8.45 (1H,m), 7.20 (7H,m), 6.12 (1H,t,7Hz), 2.32 (2H,m), 2.17 (2H,m), 1.79 (2H,m)		
Ia-3	2	Z	11.6 (1H,COOH), 8.53 (1H,m), 8.46 (1H,m), 7.54 (1H,d,7Hz), 7.27 (6H,m), 6.16 (1H,t,7Hz), 2.29 (2H,t,7Hz), 2.17 (2H,m), 1.57 (4H,m)		
Ia-4	2	E	11.6 (1H,COOH), 8.55 (2H,m), 7.46 (1H,d,7Hz), 7.31 (3H,m), 7.16 (3H,m), 6.13 (1H,t,7Hz), 2.29 (2H,t,7Hz), 2.13 (2H,t,7Hz), 1.58 (4H,m)		


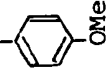
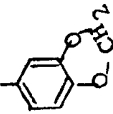
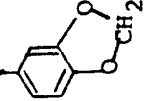
Forb. nr.	n	Isomer *1 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ia-5	3	Z	9.43 (1H,COOH), 8.50 (2H,m), 7.52 (1H,d,6Hz), 7.20 (6H,m), 6.16 (1H,t,7Hz), 2.31 (2H,t,7Hz), 2.06 (2H,t,7Hz), 1.60 (2H,m), 1.43 (4H,m)
Ia-6	3	E	11.30 (1H,COOH), 8.53 (1H,s), 8.43 (1H,d,5Hz), 7.47 (1H,d,7Hz), 7.30 (3H,m), 7.20 (3H,m), 6.11 (1H,t,7Hz), 2.10 (2H,t,7Hz), 1.60 (2H,m), 1.43 (4H,m)
Ia-7	4	Z	11.03 (1H,COOH), 8.52 (1H,s), 8.43 (1H,d,5Hz), 7.47 (1H,d,7Hz), 7.30 (3H,m), 7.20 (3H,m), 6.11 (1H,t,7Hz), 2.30 (2H,m), 2.10 (2H,m), 1.7-1.3 (8H,m)
Ia-8	4	E	10.90 (1H,COOH), 8.50 (2H,m), 7.48 (2H,m), 7.20 (5H,m), 6.17 (1H,t,8Hz), 2.31 (2H,t,7Hz), 2.07 (2H,t,7Hz), 1.7-1.3 (8H,m)
Ia-9	5	Z	10.70 (1H,COOH), 8.46 (2H,m), 7.46 (2H,m), 7.20 (5H,m), 6.16 (1H,t,8Hz), 2.31 (2H,t,7Hz), 2.04 (2H,t,7Hz), 1.60 (2H,m), 1.28 (10H,m)

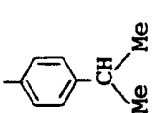
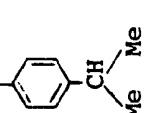


Forb. nr.	n	Isomer *1 (smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ia-10	5	E	10.63 (COOH), 8.49 (2H,m), 7.27 (7H,m), 6.12 (1H,t,7Hz), 2.31 (2H,t,7Hz), 2.08 (2H,t,7Hz), 1.58 (2H,m), 1.28 (10H,m),

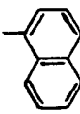


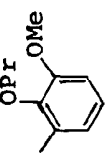
*1 : I betegnelsen på isomerene betyr E isomerene hvor pyridin-
kjernen på C-atom nr. 1 og hydrogenatomet på den andre
C-atomet står i samme retning i den tri-substituerte olefin-
bindingen, og Z betyr isomerene hvor de står i motsatt
retninger til hverandre.

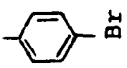
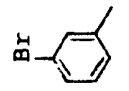
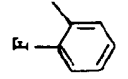
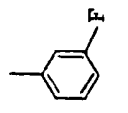
Tabell 3-2

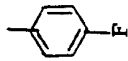
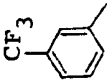
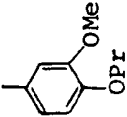

Forb. nr.	R ²	Isomer *1 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ib-11		A	10.55 (COOH, 1H), 8.55 (1H, s), 8.43 (1H, d, 6Hz), 7.47 (1H, d, 8Hz), 7.18 (2H, d, 9Hz), 7.18 (1H, m), 7.00 (2H, d, 9Hz), 6.09 (1H, t, 7Hz), 2.37 (3H, s), 2.30 (2H, t, 7Hz), 2.18 (2H, t, 7Hz), 1.61 (4H, m)
Ib-12		B (126-127°C)	10.79 (1H, COOH), 8.56 (1H, d, 6Hz), 8.44 (1H, s), 7.54 (1H, d, t, 8 and 2Hz), 7.32 (1H, d, d, 8 and 6Hz), 7.05 (4H, s), 6.13 (1H, t, 7Hz), 2.30 (3H, s), 2.21 (2H, t), 2.06 (2H, t), 1.61 (4H, t)
Ib-13		A	10.40 (1H, COOH), 8.61 (1H, m), 8.45 (1H, m), 7.50 (9H, m), 6.21 (1H, t, 7Hz), 2.29 (4H, m), 1.60 (4H, m)



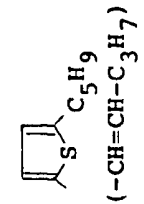
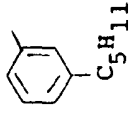
Forb. nr.	R ²	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ib-14		B (157-158°C)	11.26 (1H,COOH), 8.60 (1H,m), 8.54 (1H,m), 7.52 (3H,m), 7.44 (6H,m), 6.30 (1H,t,7Hz), 2.31 (2H,m), 2.12 (2H,m), 1.60 (4H,m)
Ib-15		A + B	10.50 (1H,COOH), 8.51 (1H,m), 8.43 (1H,m), 7.00 (6H,m), 6.07 (1H,t,7Hz), 2.29 (2H,t), 2.14 (2H,t), 1.56 (4H,m), 3.79 & 3.74 (3H,s)
Ib-16		A	10.30 (1H,COOH), 8.50 (2H,m), 7.47 (2H,m), 6.80 (1H,d,8Hz), 6.60 (1H,d,d,8&2Hz), 6.57 (1H,d,2Hz), 6.06 (1H,t,7Hz), 5.96 (2H,s), 2.31 (2H,m), 2.16 (2H,m), 1.58 (4H,m)
Ib-17		B (90-91°C)	9.20 (1H,COOH), 8.46 (2H,m), 7.50 (1H,m), 7.37 (1H,m), 6.68 (1H,d,2Hz), 6.68 (1H,d,8Hz), 6.53 (1H,d,d,8&2Hz), 6.05 (1H,t,7Hz), 5.92 (2H,s), 2.28 (2H,m), 2.03 (2H,m), 1.57 (4H,m)

Forb. nr.	R ²	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ib-18		A	9.07 (1H, COOH), 8.50 (2H, m), 7.44 (1, d, 7Hz), 7.20 (2H, d, 8Hz), 7.18 (1H, m), 7.02 (2H, d, 8Hz), 6.08 (1H, t, 7Hz), 2.92 (1H, m), 2.31 (2H, m), 2.16 (2H, m), 1.57 (4H, m), 1.27 (6H, d, 7Hz)
Ib-19		B	10.60 (1H, COOH), 8.53 (1H, m), 8.45 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.09 (4H, s), 6.13 (1H, t, 7Hz), 2.86 (1H, m), 2.22 (2H, m), 2.06 (2H, m), 1.57 (4H, m), 1.23 (6H, d, 7Hz)
Ib-20		B (84-85°C)	10.50 (1H, COOH), 8.59 (1H, d, 2Hz), 8.48 (1H, d, d, 2&4Hz), 7.58 (1H, d, t, 7&2Hz), 7.29 (1H, m), 7.24 (1H, d, d, 4&7Hz), 7.04 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.04 (1H, t, 8Hz), 2.34 (4H, m), 1.64 (4H, m)
Ib-21		A (93-94°C)	11.90 (1H, COOH), 8.53 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.48 (1H, m), 6.22 (1H, t, 7Hz), 2.35 (4H, m), 1.63 (4H, m)

Forb. nr.	R ²	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ib-22		A	11.80 (1H,COOH), 8.64 (1H,m), 8.38 (1H,m), 7.79 (2H,m), 7.60 (1H,m), 7.38 (6H,m), 6.50 (1H,t,7Hz), 2.20 (2H,m), 1.87 (2H,m), 1.49 (4H,m)
Ib-23		A	10.15 (1H,COOH), 8.64 (1H,m), 8.38 (1H,m), 7.79 (2H,m), 7.60 (1H,m), 7.38 (6H,m), 6.50 (1H,t,7Hz), 2.20 (2H,m), 1.87 (2H,m), 1.49 (4H,m)
Ib-24		-	10.85 (1H,COOH), 8.51 (4H,m), 7.43 (4H,m), 6.25 (1H,t,7Hz), 2.27 (4H,m), 1.59 (4H,m)
Ib-25		A	10.12 (1H,COOH), 8.57 (1H,d,2Hz), 8.40 (1H,d,d,4&2Hz), 7.46 (1H,d,t,8&2Hz), 7.10 (3H,m), 6.68 (1H,d,d,7&2Hz), 6.19 (1H,t,7Hz), 3.84 (3H,s), 3.64 (2H,t,7Hz), 2.29 (2H,m), 2.25 (2H,m), 1.52 (4H,m), 0.76 (3H,t,7Hz)

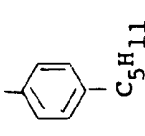
Forb. nr.	R ²	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ib-26		A+B	10.62 (1H, COOH), 8.50 (2H,m), 7.40 (6H,m), 6.13 & 6.17 (1H,t), 2.32 (2H,m), 2.10 (2H,m), 1.57 (4H,m)
Ib-27		A+B	11.50 (1H,COOH), 8.48 (2H,m), 7.30 (6H,m), 6.18 & 6.14 (1H,t,7Hz), 2.30 (2H,m), 2.15 (2H,m), 1.57 (4H,m)
Ib-28		A	12.70 (1H,COOH), 8.47 (2H,m), 7.45 (1H,m), 7.20 (4H,m), 6.28 (1H,t,8Hz), 2.29 (2H,m), 1.59 (4H,m)
Ib-29		A+B	11.85 (1H,COOH), 8.50 (2H,m), 7.16 (4H,m), 6.90 (2H,m), 6.20 & 6.14 (1H,t,7Hz), 2.23 (2H,m), 2.10 (2H,m), 1.58 (4H,m)

Forb. nr.	R ²	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm TMS intern standard)
Ib-30		A+B	11.28 (1H,COOH), 8.50 (2H,m), 7.40 (2H,m), 7.00 (4H,m), 6.12 & 6.09 (1H,t,7Hz), 2.30 (2H,m), 2.13 (2H,m), 1.57 (4H,m)
Ib-31		A+B	11.70 (1H,COOH), 8.50 (2H,m), 7.40 (6H,m), 6.22 & 6.20 (1H,t), 2.30 (2H,m), 2.11 (2H,m), 1.60 (4H,m)
Ib-32		A+B	9.77 (1H,COOH), 8.50 (2H,m), 7.40 (2H,m), 6.70 (3H,m), 6.08 (1H,t,7Hz), 3.93 (2H,t,8Hz), 3.78 (3H,s), 2.28 (2H,m), 2.05 (2H,m), 1.79 (2H,m), 1.59 (4H,m), 1.01 (3H,t,8Hz)
Ib-33		A+B	11.60 (1H,COOH), 8.48 (2H,m), 7.30 (4H,m), 6.98 & 6.87 (1H,m), 6.21 & 6.06 (1H,t,7Hz), 2.28 (4H,m), 1.59 (4H,m)

Compound nr.	R ²	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ib-34		A + B	9.6 (1H,COOH), 8.40-8.70 (2H,m), 7.20-7.75 (3H,m), 6.10-6.50 (2H,m), 5.65-5.90 (1H,m), 1.90-2.70 (4H,m), 1.30-1.90 (4H,m)
Ib-35		A (145-146°C)	11.87 (1H,COOH), 8.43 (1H), 7.20-8.00 (6H,m), 6.73 (1H,s), 6.33 (1H,t), 2.07 (4H,m), 1.43 (4H,m)
Ib-36	 (-CH=CH-C ₃ H ₇)	A + B	11.80 (1H,COOH), 8.40-8.70 (2H,m), 7.20-7.90 (2H,m), 5.30-6.90 (5H,m), 2.00-2.60 (6H,m), 1.20-1.90 (6H,m), 0.90 (3H,t)
Ib-37		A + B	10.20 (1H,COOH), 8.40-8.70 (2H,m), 6.85-7.60 (6H,m), 6.00-6.30 (1H,m), 1.90-2.70 (6H,m), 1.20-1.90 (10H,m), 0.87 (3H,t)




162155

32

Forb. nr.	R ²	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ib-38		A + B	9.40 (1H,COOH), 8.35-8.65 (2H,m), 6.90-7.90 (6H,m), 5.90-6.30 (1H,m), 2.00-2.70 (6H,m), 1.20-1.90 (10H,m), 0.90 (3H,t)

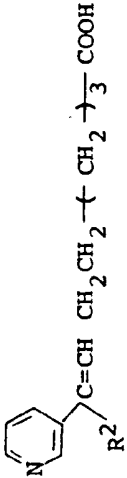

*2 2 typer geometriske isomerer betegnes valgfritt med A og B og en blanding av disse betegnes som A+B. Denne betegnelsen anvendes i de følgende tabeller.

Tabell 3-3

$ \begin{array}{c} R^1 \\ \\ C=CH \\ \\ CH_2CH_2 \leftarrow CH_2 \rightarrow COOH \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ (Ic)		NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)	
Forb. nr.	R ¹	Isomer *2 (Smp.)	
Ic-39		A	1.53 (4H), 2.15 (4H), 6.13 (1H), 7.10-7.80 (8H), 8.68 (1H), 10.33 (1H)
Ic-40		B	1.57 (4H), 2.20 (4H), 6.80 (1H), 6.83 (1H), 7.00-7.65 (7H), 8.60 (1H), 9.60 (1H)
Ic-41		A (149-150°)	1.47 (4H), 2.13 (4H), 6.37 (1H), 7.00-7.60 (7H), 8.40 (2H), 11.85 (1H)

*2: Se tabell 3-2

Tabell 3-4

 (Id)			
Forb. nr.	Isomer *2 (Smp.)	R ²	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Id-42	A + B		11.80 (1H,COOH), 8.53 (2H,m), 7.62 (1H,m), 7.30 (2H,m), 6.85 (1H,m), 6.83 and 6.48 (1H,m), 6.22 and 6.04 (1H,t,7Hz), 2.30 (4H,m), 1.46 (6H,m)

*2: Se tabell 3-2

Eksempel 2.

Fosforpentaklorid (3,0 g, 13,2 mmol) ble suspendert i diklormetan (4 ml). Til suspensjonen ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av
5 1-fenyl-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-ol (2,0 g, 9,5 mmol) i diklormetan (20 ml) ved 0°C, deretter ble blandingen omrørt i 1 time ved værelsestemperatur etterfulgt av vasking i rekkefølge med vann og mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat. Det organiske sjiktet ble tørket (magnesiumsulfat) og oppkonsentrert til ca. 20 ml ved den tempera-
10 tur som ikke overskred 30°C. Oppløsningen ble ytterligere tørket med molekylsikter 4A. Denne oppløsning ble kalt (a) oppløsning. Separat ble natriumhydrid (400 mg, 10 mmol) suspendert i dimetylformamid (5 ml). Til suspensjonen
15 ble det dråpevis tilsatt metylmetahydroksybenzoat (1,37 g, 9,0 mmol) oppløst i dimetylformamid (5 ml). Blandingen ble omrørt i 30 minutter ved 0°C og det ble tilsatt dråpevis (a) oppløsningen etterfulgt av omrøring ved værelsestempera-
20 tur i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i isvann som ble underkastet ekstraksjon med etylacetat, vasket med vann og tørket (magnesiumsulfat) etterfulgt av fjerning av oppløsningsmidlet ved inndamping under redusert trykk. Resten ble underkastet silikagel-kolonnekromatografi ved
25 å bruke eter-etylacetat (7:3) som elueringsmiddel, hvorved man fikk metyl-3-[3-(3-pyridyl)-3-fenyl-2-propyloksy]-benzoat (If-56) (3,0 g, 92%).

Substituerte vinylkarbonsylsyrederivater (I) fremstilt
30 ved en fremgangsmåte som er analog med den ifølge eksempel 2 ovenfor, er angitt som (Ie-43, Ie-44, Ie-52) i tabell 4-1, (If-55 - If-63 i tabell 4-2 og (Ii-77 og Ii-78) i tabell 6.

Metyl 3.

35 Metyl-3-[3-(3-pyridyl)-3-fenyl-2-propenyloksy]-benzoat (If-56, 1,5 g, 4,35 mmol) ble oppløst i en blanding av

vann (3 ml) og metanol (10 ml). Til oppløsningen ble det tilsatt natriumhydroksyd (700 mg, 17,5 mmol).

5 Blandingen ble omrørt i 2 timer ved 60°C og ble deretter
hensatt for avkjøling. Til reaksjonsoppløsningen ble til-
satt vann, dens pH ble justert til 5 med 1N saltsyre etter-
fulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske sjiktet
ble vasket med en mett oppløsning av salter, tørket og
10 oppløsningsmidlet ble avdampet. Resten ble underkastet
silikagel kolonnekromatografi ved å bruke etylacetat som
elueringsmiddel, hvorved man fikk 3-[3-(3-pyridyl)-3-fenyl-
2-propenyloksy]benzosre (Ie-46) (1,15 g, 80%). Hydrolyse
analog med den ovenfor nevnte frembragte substituerte vinyl-
15 karboksylsyrederivater (Ie-45 - Ie-51, Ie-53, Ie-54) vist
i tabell 4-1.

Eksempel 4.

20 Til (E)-7-(3-pyridyl)-7-fenyl-6-heptensyre (Ia-4), 300
mg) ble oppløst i 2N HCl (5 ml). Oppløsningen ble oppkon-
sentrert under redusert trykk. Rekrystallisering av de
oppnådde krystallene fra etanol-isopropyl-eter ga (E)-7-
(3-pyridyl)-7-fenyl-6-heptensyre hydroklorid (Ii-75) (285
25 mg), smeltepunkt 163-165°C. Fysikalsk kjemiske egenskaper
inkludert andre data er vist i tabell 6.

Eksempel 5.

30 (E)-7-(3-pyridyl)-7-fenyl-6-heptensyre (Ia-4) (500 mg)
og natriumhydrogenkarbonat (160 mg) ble tilsatt til vann
(5 ml) for å lage en homogen oppløsning. Oppløsningen
ble oppkonsentrert under redusert trykk. Konsentratet
ble pulverisert ved bruk av etanol-isopropyleter, hvorved
35 man fikk natrium-(E)-7-(3-pyridyl)-7-fenyl-6-heptenoat
(Ii-65, 300 mg). De fysikalsk-kjemiske egenskapene og
andre data for produktet er vist i tabell 6.

Eksempel 6.

5 (E+Z)-7-(3-pyridyl)-7-fenyl-6-heptensyre (Ia-3, (Ia-4),
ble oppløst i etylacetat (50 ml). Til oppløsningen
ble det tilsatt under avkjøling en oppløsning av diazometan-
eter som var konsentrert, og konsentratet ble underkastet
en "Lobar"-kolonne-kromatografi (RP-8) for å adskille i
10 henholdsvis metyl (E)- og metyl (Z)-7-(3-pyridyl)-7-fenyl-
6-heptenoat (Ig-72) og (Ig-73).

Reaksjonsfremgangsmåten analog med eksempel 6 ga substi-
tuerte vinylkarboksylsyrederivater (Ig-64 - IG-74). De
fysikalsk-kjemiske egenskapene til disse forbindelsene,
inkludert andre fysikalske konstanter for disse, er vist
15 i tabell 5.

20

25

30

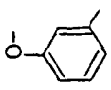
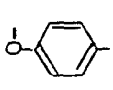
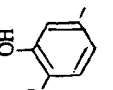
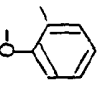
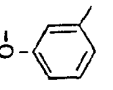
35

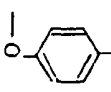
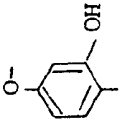
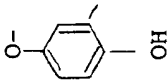
Tabell 4-1

$$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\dots-\text{CH}_2-\text{COOH}$$

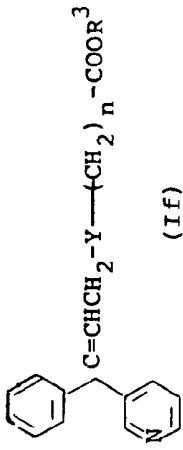
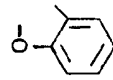
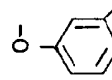
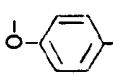
 (Ie)

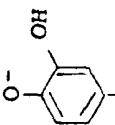
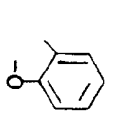
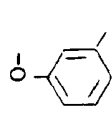
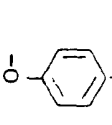
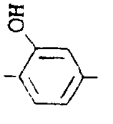
Forb. nr.	Y	n	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ie-43	S	1	A (132-133°C)	2.93 (2H), 3.38 (2H), 6.27 (1H), 7.10-7.50 (6H), 7.65 (1H), 8.40-8.60 (2H), 12.72 (1H)
Ie-44	S	2	A (147-148°C)	2.38 (2H), 2.70 (2H), 3.22 (2H), 6.23 (1H), 7.10-7.50 (6H), 7.62 (1H), 8.48 (1H), 10.52 (1H)
Ie-45		0	A	4.78 (2H), 6.43 (1H), 6.70-7.70 (10H), 8.07 (1H), 8.40-9.00 (3H)

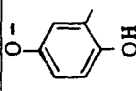
Forb. nr.	Y	n	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ie-46		0	A	4.62 (2H), 6.40 (1H), 6.90-7.80 (11H), 8.57 (1H), 8.67 (1H), 11.40 (1H)
Ie-47		0	A (170-172°C)	4.95 (2H), 6.33 (1H), 6.83 (2H), 7.10-7.70 (7H), 7.98 (2H), 8.40-8.80 (2H), 10.18 (1H)
Ie-48		0	A (195-200°C)	4.92 (2H), 6.45 (1H), 7.10-7.70 (9H), 8.42 (1H), 8.57 (1H), 9.70 (1H)
Ie-49		1	A (162-163°C)	3.50 (2H), 4.53 (2H), 6.40 (1H), 6.70- 7.70(11H), 8.40 (1H), 8.57 (1H)
Ie-50		1	A (146-147°C)	3.47 (2H), 4.53 (2H), 6.40 (1H), 6.65- 6.90 (2H), 7.00-7.70 (9H), 8.25-8.70 (2H),

Forb. nr.	Y	n	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ie-51		1	A (194-195°C)	3.40 (2H), 4.50 (2H), 6.40 (1H), 6.65-6.90 (2H), 7.00-7.70 (9H), 8.30-8.70 (2H), 12.10 (1H)
Ie-52	S	2	B	2.63 (2H), 2.73 (2H), 3.20 (2H), 6.22 (1H), 6.77 (1H), 7.10-7.50 (6H), 7.60 (1H), 8.40-8.70 (2H)
Ie-53		0	A (120-126°C)	4.60 (2H), 6.30-6.55 (3H), 7.10-7.80 (8H), 8.40 (1H), 8.57 (1H)
Ie-54		0	A (218-219°C)	4.50 (2H), 6.37 (1H), 6.87 (1H), 6.95-7.65 (9H), 9.60 (2H)

Tabell 4-2

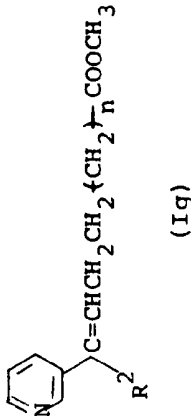
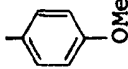
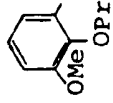
					
Forb. nr.	Y	n R ³	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)	
If-55		O Me	A (92-93°C)	3.88 (3H), 4.65 (2H), 6.47 (1H), 6.70-7.90 (11H), 8.50 (1H), 8.60 (1H)	
If-56		O Me	A + B	3.87 (3H), 4.60 (2H), 6.40 (1H), 6.90-7.70 (11H), 8.53 (1H), 8.62 (1H)	
If-57		O Me	A + B	3.83 (3H), 4.60 (2H), 6.38 (1H), 6.82 (2H), 7.10-7.65 (7H), 7.93 (2H), 8.52 (1H), 8.60 (1H)	

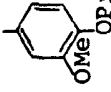
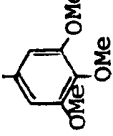


Forb. nr.	Y	n_3 R	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
If-58		O Et	A (141-142°C)	1.27 (3H), 4.20 (2H), 4.58 (2H), 6.40 (1H), 6.681 (1H), 7.10-7.70 (9H), 8.38 (1H), 8.53 (1H), 9.83 (1H)
If-59		1 Me	A	3.67 (5H), 4.58 (2H), 6.38 (1H), 6.60-7.70 (11H), 8.50 (1H), 8.62 (1H)
If-60		1 Me	A	3.57 (2H), 3.67 (3H), 4.58 (2H), 6.43 (1H), 6.60-6.90 (3H), 7.05-7.60 (8H), 8.56 (1H), 8.63 (1H)
If-61		1 Me	A	3.53 (2H), 3.67 (3H), 4.53 (2H), 6.42 (1H), 6.77 (2H), 7.00-7.60 (9H), 8.47 (1H), 8.60 (1H)
If-62		O Me	A	3.83 (3H), 4.57 (2H), 6.30-6.50 (3H), 7.15-7.80 (8H), 8.50 (1H), 8.60 (1H), 10.87 (1H)

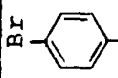




Forb. nr.	Y	n R ³	Isomer *2 (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
If-63		O Me	A	3.90 (3H), 4.52 (2H), 6.37 (1H), 6.75- 7.60 (10H), 8.50 (1H), 8.60 (1H), 10.33 (1H)

*2 Se tabell 3-2

Tabell 5

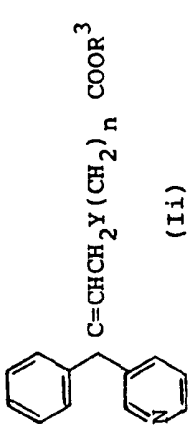
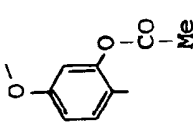
 (Ig)				
Forb. nr.	R ²	n	*1, *2 Isomer	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ig-64		2	A + B	8.50 (2H,m), 7.30 (2H,m), 7.09 & 7.06 (2H,d,8Hz), 6.88 & 6.78 (2H,d,8Hz), 6.05 & 6.02 (1J,6), 3.82 & 3.78 (3H,s), 3.64 (3H,s), 2.26 & 2.13 (2H,m), 1.55 (4H,m)
Ig-65		2	A + B	8.54 (1H,m), 8.40 (1H,m), 7.46 (1H,d, t, 7 & 2Hz), 7.12 (1H, d,d,7. & 4Hz), 6.90 (3H,m), 6.15 (1H,t, 7Hz), 3.84 (3H,s), 3.67 (3H,s), 3.64 (2H,m), 2.27 & 2.05 (2H,m), 1.51 (6H,m), 0.78 (3H, t, 8Hz)

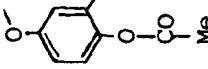
Forb. nr.	R ²	n	*1, *2 Isomer	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ig-66		2	A + B	8.46&8.53 (1H,m), 7.40 (2H,m), 6.72 (3H,m) 6.06&6.04 (1H,t,7Hz), 3.94&4.00 (2H,t,7Hz) 3.18&3.64 (3H,s), 2.25&2.05 (2H,m), 1.80 (6H,m), 1.04&1.00 (3H,t,m)
Ig-67		2	A + B	8.49 (2H,m), 7.49&7.30 (1H,m), 6.37 (2H,s) 6.10&6.08 (1H,t,7Hz), 3.82 (3H,s), 3.80 (3H,s), 3.77 (3H,s), 3.65 (3H,s), 2.27&2.15 (2H,m), 1.59 (4H,m)
Ig-68		2	A	8.47 (2H,m), 7.64 (1H,m), 7.25 (5H,m), 6.24 (1H,t,7Hz), 3.62 (3H,s), 2.25 (2H,m), 2.02 (2H,m), 1.56 (4H,m)
Ig-69		2	A + B	8.50 (2H,m), 7.30 (6H,m), 6.14&6.10 (1H,t,7Hz), 3.63 (3H,s), 2.26&2.10 (2H,m), 1.55 (4H,m)

Forb. nr.	R ²	n	*1, *2 Isomer	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ig-70		2	A + B	8.50 (2H,m), 7.30 (6H,m), 6.14 & 6.10 (1H,t,7Hz), 2.26 & 2.09 (2H,m), 1.55 (4H,m)
Ig-71		5	A + B	8.48 (2H,m), 7.31 (7H,m), 3.65 (3H,s), 6.16 & 6.07 (1H,t,7Hz), 2.28 (2H,t,7Hz), 2.11 (2H,m), 1.58 (2H,m), 1.30 (10H,m)
Ig-72		2	E	8.46 (2H,m), 7.44 (1H,d,5Hz), 7.32 (3H,m), 7.15 (3H,m), 6.09 (1H,t,7Hz), 3.66 (3H,s,Me), 2.26 (2H,t,7Hz), 2.13 (2H,t,7Hz), 1.55 (4H,m)
Ig-73		2	Z	8.50 (2H,m), 7.48 (1H,d,6Hz), 7.23 (6H,m), 6.16 (1H,t,7Hz), 3.66 (3H,s), 2.27 (2H,t,7Hz), 2.09 (2H,t,7Hz), 1.56 (4H,m)
Ig-74		2	-	8.60 (1H,m), 8.48 (3H,m), 7.45 (4H,m), 6.21 (1H,t,7Hz), 3.64 (3H,s), 2.28 (2H,m), 2.21 (2H,m), 1.57 (4H,m)

*1, *2: Se tabell 3-1 og 3-2

Tabell 6

 $C=CHCH_2Y(CH_2)_nCOOR^3$ (Ii)					
Forb. nr.	Y	n R^3	*1, *2 Isomer (Smp.)	NMR spektrum (δ -verdi, ppm, TMS intern standard)	
Ii-75	CH ₂	2 H	E (163-165°C)	10.40 (1H, COOH), 8.75 (1H, d, 5Hz), 8.61 (1H, d, 2Hz), 8.23 (1H, d, 8Hz), 7.91 (1H, d, 8.65Hz), 7.40 (3H, m), 7.18 (2H, m), 6.52 (1H, t, 7Hz), 2.14 (4H, m), 1.48 (4H, m)	
Ii-76	CH ₂	2 Na	E	8.35 (2H, m), 7.33 (7H, m), 6.15 (1H, t, 7Hz), 1.99 (4H, m), 1.40 (4H, m)	
Ii-77		O H	A	8.57 (1H, m), 8.40 (1H, m), 6.80-7.80 (10H, m), 6.42 (1H), 4.65 (2H), 2.26 (3H)	

Forb. nr.	Y	n R ³	*1, *2 Isomer (Smp.)	NMR spektrum (δ verdi, ppm, TMS intern standard)
Ii-78		O H	A	9.60 (2H), 8.57 (1H), 8.40 (1H), 6.90-7.65 (10H), 4.50 (2H), 6.37 (1H), 2.25 (3H)

*1, *2: Se tabell 3-1 og 3-2

Forsøk 1.

Inhiberende virkning på tromboxan A₂ (TXA₂) syntetase.

5 Som en prøve på TXA₂-syntetase ble det anvendt blodplate-
mikrosomer fra hest behandlet med indometacin (indometacin-
behandlede hestebloodplatemikrosomer: IPM), som var fremstilt
i henhold til fremgangsmåten beskrevet av Needleman et
al., (Science 193 163, 1976).

10

Til 60 µl av 50 mM tris-buffer oppløsning (pH 7,5) av IPM
(som inneholdt 140µg som protein) ble tilsatt 60 µl av
bufferoppløsningen eller oppløsningen som inneholdt prøve-
forbindelsene ved forskjellige konsentrasjoner. Blandingene
15 ble hensatt i 5 minutter ved værelsestemperatur. Deretter
ble det ved 0°C til 100 µl av oppløsningen tilsatt 20µl
av bufferoppløsningen som inneholdt 30 ng prostaglandin
H₂ (PGH₂). Blandingene ble hensatt i 5 minutter ved 0°C
for å gi dannelse av tromboxan A₂ (TXA₂). Produksjonsreak-
20 sjonen for tromboxan A₂ ble stanset ved tilsetningen av
500 µl av tris-bufferen til blandingen. Ved å bruke 50
µl av blandingene, ble den kvantitative bestemmelse av
tromboxan B₂ (TXB₂), en stabil metabolist av TXA₂, utført
ved hjelp av den radioaktive immunologiske analyse (Shi-
25 bouta et al., Biochem. Pharmacol. 28 3601, 1969).

Den inhiberende virkningen av forbindelsene på TXA₂-synte-
tase ble bestemt ut fra forskjellen i produksjon av TXB₂
mellom prøvegruppen og kontrollgruppen.

30

Resultatene for typiske forbindelser er vist i tabell 7
nedenunder:

35

Tabell 7.

Inhiberende virkninger på
tromboxan A₂ syntetase.

5

Forbindelse nr.	% inhibering på tromboxan A ₂ syntetase	
	Konsentrasjon 3 x 10 ⁻⁸ M	Konsentrasjon 10 ⁻⁷ M
10 Ia-4	58,5	92,8
Ia-6	64,3	98,6
Ia-8	55,7	93,3
15 Ia-10	36,2	90,4
Ib-13	78,5	95,7
Ib-16	49,1	89,0
Ib-20	82,5	96,6
20 Ib-21	50,1	94,1
Ib-22	75,8	98,3
Ib-30	30,6	84,6
Ig-66	19,4	65,9
25 Ii-75	56,2	92,3

30

35

Eksempel 8.

5 Virkningsforbedring av prostaglandin H₂ (PGH₂) eller prostaglandin G₂ (PGG₂) på biosyntese av prostablandin I₂ (PGI₂) fra blodårevegg.

Blodplateaggregeringsforsøk ble utført i henhold til fremgangsmåten beskrevet av Bron (Nature 194, 927 1962).

10 Til 250 µl av det blodplaterike kaninplasmaet fremstil ved hjelp av en vanlig brukt fremgangsmåte, ble det tilsatt 25 µl av 50 mM tris-buffer oppløsning (pH 7,5) som inneholdt en prøveforbindelse i en gitt konsentrasjon. Blandingen
15 ble omrørt i 2 minutter. Til denne blandingen ble det tilsatt 1 mg av en strimmel fra aorta (som inneholdt PGI₂-syntetiserende enzymaktivitet) fra rotte. 2 minutter senere ble 25 µl (0,21 mM) arachidonsyre tilsatt for å bestemme evner til blodplateaggregering.

20 6 minutter etter tilsetningen av arachidonsyre ble 20 µl porsjoner tatt ut fra hver prøveoppløsning og tromboxan B₂ (TXB₂: en stabil metabolitt av TXA₂) og 6 ketoprostaglandin F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}) (en stabil metabolitt av PGI₂)
25 ble bestemt ved den radioaktive immunologiske analysen, (Shibouta et al., Biochem. Pharmacol. 28 3601, 1979) og (terashita et al., Japan, J. Pharmacol. 32, 351, 1982). Evnen til blodplateaggregering og de respektive mengder av TXB₂ og 6-keto-PGF_{1α} fremstilt ble sammenlignet i de
30 respektive tilfeller hvor aortastrimmelen fra rotte enten var tilsatt eller ikke tilsatt.

I tabell 8, når aorta-strimmelen ikke var tilsatt, var blodplateaggregeringsforholdet som respons på stimulering
35 med arachidonsyre (0,21 mM) 100%, og på dette tidspunkt ble 32 ng TXB₂ fremstilt og ikke noe 6-keto-PGF_{1α} ble observert. Når 10⁻⁶M av 7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre (Ia-4) fikk innvirke, var aggregeringsforholdet 93%,

dvs. lett dempet. I dette tilfellet var produksjonen av TXB_2 nesten fullstendig undertrykt (2 ng). Når aortastrimmelen ble tilsatt, ble aggregeringsforholdet dempet til 70% og mengden TXB_2 avtok fra 32 ng til 27 ng, mens mengden 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ økte fra 0 til 22 ng. I motsetning til det ovenfor nevnte, ble aggregeringsforholdet ytterligere dempet til 31% når aortastrimmelen og 10^{-6}M av (Ia-4) fikk være sammen, mens mengden av 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ økte bemerkelsesverdig fra 22 ng opp til 38 ng.

Ut fra disse resultatene, anses forbindelsen (Ia-4) å være istand til fullstendig å undertrykke biosyntesen av TXA_2 fra arachidonsyre i blodplater, og når en aortastrimmel er tilstede, er den istand til å akselerere utnyttelsen av PGH_2 og GG_2 , forløpere for TXA_2 , ved syntesen av PGI_2 i blodkaret.

Tabell 8.

Virkninger av forbindelsen (Ia-4) og aortastrimmelen på aggregering av blodplater fra kanin som skyldes arachidonsyre, og på produksjon av TXB_2 og 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$

	Blodplate-aggregeringsforhold (%)	TXB_2 ng	6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ ng
Tilsetning av aortastrimmel	100	32	0
Ikke-tilsetning av aortastrimmel + (Ia-4) 10^{-6}M	93	2	0
Tilsetning av aortastrimmel	70	27	22
Tilsetning av aortastrimmel + (Ia-4) 10^{-6}M	31	1	38

Arachidonsyre 0,21 ml

Aortastrimmel 1 mg

Eksempel 9.

5 Natriumamid (31 g (0,79 mol) ble tilsatt til dimetylsulfok-
syd (350 ml) under nitrogen og blandingen ble omrørt ved
værelsestemperatur i 10 minutter. 5-karboksylpentyltrifeny-
fenylfosfoniumbromid (140 g, 0,306 mol) ble tilsatt idet
temperaturen ble opprettholdt ved 40°C eller lavere, og
blandingene ble omrørt i 1 time. En oppløsning av 3 benzoyl-
10 pyridin (55 g, 0,301 mol) i dimetylsulfoksyd (50 ml) ble
tilsatt dråpevis til den ovenfor nevnte blanding under
omrøring ved værelsestemperatur. Etter fullføring av
tilsetningen, fikk reaksjonen fortsette ved værelsestem-
15 peratur i ytterligere 30 minutter. Vann (700 ml) ble tilsatt
og det nøytrale stoffet ble ekstrahert 2 ganger med toluen.
Det vandige sjiktet ble justert til pH 5,5 med 6N saltsyre
og ekstrahert 2 ganger med etylacetat. Det organiske sjik-
20 tet ble vasket med vann, tørket og oppkonsentrert under
reduert trykk, hvorved man fikk en ekvimolar blanding
(71,0 g) av (E)- og (Z)-7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre.
Blandingene ble oppløst i en blanding av 47% hydrobromsyre
(300 ml) og vann (300 ml), og den resulterende blanding
ble oppvarmet ved 110°C i 18 timer. Etter avkjøling ble
25 blandingen justert til pH 5,5 med 50% vandig natriumhydrok-
syd og ekstrahert 2 ganger med etylacetat. Det organiske
sjiktet ble vasket med vann, tørket og oppkonsentrert under
reduert trykk. Det resulterende oljeaktige produktet
ble oppløst i etylacetat (100 ml) og oppløsningen fikk
30 henstå ved værelsestemperatur i 1 dag, hvorved man fikk
et krystallinsk produkt som ble samlet opp ved filtrering,
hvorved man fikk (E)-7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre
(28,6 g, 33,8%).

Oppkonsentrering av filtratet ga en blanding (40,4 g) av
35 (E)- og (Z)-7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre (E-formen/
Z-form forhold = 17:23). Denne blanding ble gjentatte
ganger gjort til gjenstand for syreisomerisering på samme
måte som nevnt ovenfor, hvorved man fikk en ytterligere

162155

54

mengde (16,7 g, 19,7%) av (E)-7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre.

5 Syreisomerer på samme måte som nevnt ovenfor, ble gjentatt 2 ganger hvoretter man fikk (E)-7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre (12,3 g, 14,5%).

10 Det samlede krystallinske produktet (57,6 g) erholdt ved de ovenfor nevnte syreisomeriserings- og krystallisasjonsfremgangsmåtene ble krystallisert 2 ganger fra etylacetat (120 ml) hvorved man fikk (E)-7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre (52,3 g, 6,17%) med en renhet på ikke mindre enn 99%. Smeltepunkt 114-115°C.

15 Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{18}H_{19}NO_2$:

C; 76,84, H; 6,81, N; 4,98

Funnet C: 76,76, H; 6,69, N: 4,68

20 NMR-spektrum [δ , ppm, TMS intern standard: (den samme i alle eksempler som følger)]: 11,8(1H, COOH), 8,55(2H,m), 7,46(1H, d, 7Hz), 7,31(3H, m), 7,16(3H, m), 6,13(1H, t, 7Hz), 2,29(2H, t, 7Hz), 2,13(2H, t, 7Hz), 1,58(4H, m).

25 Eksempel 10.

Natriumhydrid (1 g, 60% i olje) ble tilsatt til dimetylsulfoksyd (25 ml) under nitrogen og blandingen ble oppvarmet ved 85°C med omrøring i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur og 5 karboksypentyltri-
30 fenylfosfoniumbromid (5,2 g, 11 mmol) ble gradvis tilsatt. Blandingens ble omrørt i 10 minutter, og en oppløsning av 3-(3,4-metylendioxybenzoyl)pyridin (2,5 g, 0,11 mol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt dråpevis tilsatt til blandingen. Etter fullførelse av tilsetningen, ble bland-
35 ingen ytterligere omrørt ved værelsestemperatur i 30 minutter. Etter fullføring av reaksjonen, ble vann (100 ml) tilsatt og det nøytrale stoffet ble ekstrahert 2 ganger med toluen (50 ml). Det vandige sjiktet ble justert til

pH 5,5 med 2N saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med vann, tørket (magnesiumsulfat) og oppkonsentrert under redusert trykk. Resten ble underkastet silikagel kolonnekromatografi ved bruk av etylacetat som elueringsmiddel. Eluatet ble oppkonsentrert og resten ble utkrystallisert fra etylacetat-isopropyl eter, hvorved man fikk (Z)-7-(3,4-metylendioksyfenyl)-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre (0,4 g, 24,6%). Smeltepunkt: 90.91°C.

NMR-spektrum: 9,20(COOH), 8,46(2H,m), 7,50(1H,m), 7,30(1H,m), 6,68(1H, d,2Hz), 6,68(1H, d, 8Hz), 6,53(1H, dd, 8Hz, 2Hz), 6,05(1H, t, 7Hz), 5,92(2H, s), 2,28(2H, m), 2,03(2H, m), 1,57(4H, m).

Den ovenfor nevnte (Z)-isomer (0,3 g) ble oppløst i 18% vandig saltsyre og oppløsningen ble oppvarmet ved 110°C i 20 timer. Etter fullføring av omsetningen, ble reaksjonsblandingen justert til pH 5,5 med vandig ammoniakk og ekstrahert med etylacetat. Væskekromatografi med høy yteevne av dette produktet avslørte at forholdet mellom E-isomer og Z-isomer var E/Z= 51:21. Væskekromatografi av denne blanding (0,26g) under anvendelse av Lobar LiChroprep RP-8 (40-63µm, E. Merck, Darmstadt) adskilte blandingen i Z-isomeren, som først ble eluert, og E-isomeren som ble eluert senere. Oppkonsentrering av E-isomerfraksjonen ga (E)-7-(3,4-metylendioksyfenyl)-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre (0,14 g).

NMR-spektrum: 10,30(1H, COOH), 8,50(2H, m), 7,47(2H, m), 6,80(1H, d, 8Hz), 6,60(1H, d,d., 8Hz, 2Hz), 6,57(1H, d, 2Hz), 6,06(1H, t, 7Hz), 5,96(2H, s), 2,31(2H, m), 2,16(2H, m), 1,58(4H, m).

Eksempel 11.

Natriumhydrid (60% i olje, 10 g, 0,25 mol) ble tilsatt til sulfoksyd (250 ml) under argon og blandingen ble omrørt ved 85°C i 1 time. Blandingene ble så avkjølt til

værelsestemperatur og 5-karboksy-pentyltrifenylfosfonium-
bormid (52 g, 0,11 mol) ble tilsatt gradvis idet tempera-
turen ble holdt på 40°C. Den resulterende blanding ble
5 omrørt i 10 minutter og en oppløsning av 2-nikotinoyltiofen
(20 g, 0,11 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble dråpevis
tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved
værelsestemperatur i 30 minutter og vann (300 ml) ble til-
satt. Den vandige oppløsningen ble ekstrahert 2 ganger
10 med toluen (300 ml) for å fjerne det nøytral stoffet.
Det vandige sjiktet ble justert til pH 5,5 med 2N saltsyre
og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatsjiktet ble vas-
ket med vann, tørket (magnesiumsulfat) og oppkonsentrert
under redusert trykk. Resten ble underkastet silikagel-
15 kolonnekromatografi ved å bruk etylacetat som eluerings-
middel, og eluatet ble oppkonsentrert. Det resulterende
oljeaktige produktet ble oppløst i etylacetat og oppløsning-
gen fikk henstå over natten, hvorved man fikk (Z)-7-(3-
pyridyl)-7-(2-tienyl)-6-heptensyre (9g, 29%). Smeltepunkt
20 93-94°C.

NMR-spektrum: 11,90(1H, COOH), 8,53(2H, m), 7,62(1H, m),
7,20(1H, m), 7,15(1H, m), 6,85(1H, m), 6,48(1H, m),
6,22(1H, t, 7Hz), 2,35(4H, m), 1,63(4H, m).

25 Z-isomeren (1,0 g) erholdt ved den ovenfor nevnte omsetning
ble oppløst i 50% vandig fosforsyre (10 ml) og oppløsning-
gen ble oppvarmet ved 100°C i 16 timer. Etter fullføring
av omsetningen, ble reaksjonsblandingen justert til pH
5,5 med ammoniakk etterfulgt av ekstraksjon og adskillelse
30 på den vanlige brukte måte. Væskekromatografi med høy
yteevne av dette råproduktet avslørte at forholdet mellom
E-isomeren og Z-isomeren var E/Z=76:14. Råproduktet
(0,92 g) ble rekrystallisert fra etylacetat hvorved man
fikk (E)-7-(3-pyridyl)-7-(2-tienyl)-6-heptensyre (0,65g).
35 Smeltepunkt 84-85°C.

NMR-spektrum: 10,50(1H,COOH), 8,59(1H, d, 2Hz), 8,48(1H,

d.d, 2Hz, 4Hz), 7,58(1H, d, t, 7Hz, 2Hz), 7,29(1H, m),
7,24(1H, d.d, 4Hz, 7Hz), 7,04(1H, m), 6,85(1H, m), 6,04
(1H, t, 8Hz), 2,34(4H, m), 1,64(4H, m).

5

10

15

20

25

30

35

162155

Tabell 7

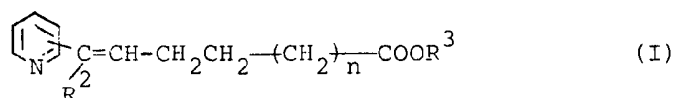
Inhiberende virkninger på
tromboxan A₂ syntese

Forbindelse nr.	% inhibering på tromboxan A ₂ syntese	
	Konsentrasjon 3 x 10 ⁻⁸ M	Konsentrasjon 10 ⁷ M
Ia-4	58,5	92,8
Ia-6	64,3	98,6
Ia-8	55,7	93,3
Ia-10	36,2	90,4
Ib-11	19,0	92,0
Ib-13	78,5	95,7
Ib-16	49,1	89,0
Ib-18	12,0	85,0
Ib-20	82,5	96,6
Ib-21	50,1	94,1
Ib-22	75,8	98,3
Ib-24	0	53,0
Ib-30	30,6	84,6
Ib-31	16,0	89,0
Ie-44	24,0	49,0
Ie-46	13,0	46,0
Ig-66	19,4	65,9
Ii-75	56,2	92,3

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive vinylkarboksylsyrederivater med formelen:

5



10

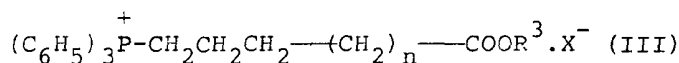
hvor R^2 er fenyl, tienyl, naftyl eller pyridyl, hvor fenylgruppen eventuelt kan være substituert med laverealkoksy, laverealkyl, halogen, trifluormetyl eller metylendioksy, R^3 er hydrogen eller laverealkyl, og n er et helt tall fra 0 til 6, samt isomerer og farmasøytisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter en forbindelse med formelen:

15



20

hvor R^2 har den ovenfor angitte betydning, med en forbindelse med formelen:



25

hvor R^3 og n har de ovenfor angitte betydninger, og X er et halogenatom,

30

og, om ønsket, omdanner en således erholdt forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og/eller oppløser produktet i dets isomerer.

35

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 7-fenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptensyre, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

3. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 7-(3,4-metylendioksyfenyl)-7-(3-pyridyl)-6-hepten-

162155

60

syre, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

5 4. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 7-(3-pyridyl)-7-(2-tienyl)-6-heptensyre, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

10

15

20

25

30

35