



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002356**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Prostaglandine-analoga.**

⑤1 Int.Cl³.: C07C177/00, A61K31/557.

⑦1 Aanvrager: The Upjohn Company te Kalamazoo, Michigan, Ver. St. v. Am.

⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8002356.

②2 Ingediend 23 april 1980.

③2 Voorrang vanaf 1 mei 1979.

③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 35144 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 4 november 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Prostaglandine-analoga

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe verbindingen van het 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-PGF₁ type.

5 5,6-Trans-didehydroprostaglandinen zijn bekende. Zie bijvoorbeeld de Amerikaanse octrooischriften 3.759.978, 3.823.180, 3.832.379 en 3.821.291 waarin de bereiding en het farmacologisch gebruik van deze verbindingen worden beschreven. Bovendien zijn ook bepaalde verbindingen van het 9-deoxy-9-methyleen-PGF-type bekend waarvan de bereiding en het gebruik ervan zijn beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.060.534
10 waarvan de inhoud als hierin ingelast wordt beschouwd.

De in de natuur voorkomende prostaglandinen omvatten verbindingen zoals PGF_{2α} en PGE₂, die zijn weergegeven met de formules 1 resp. 2. Deze formules geven tevens de nummering van de koolstofatomen voor de natuurlijke prostaglandinen aan.

15 5,6-Trans-didehydro-PGF_{1α} heeft betrekking op het geometrische isomeer van PGF₂ waarin de 5,6-cis dubbele binding is geïsommeriseerd tot een 5,6-trans-dubbele binding als aangegeven in de formule 3.

Formule 4 geeft de chemische structuur weer van 9-deoxy-9-methyleen-PGF₂, een verbinding waarin C-9 hydroxyl in PGF_{2α} is vervangen door methyleen.
20

De formules 1-4 zijn op dezelfde wijze weergegeven als in het bovengenoemde Amerikaanse octrooischrift 4.060.534. Bovendien geven de formules 3 en 4 prostaglandine analoga weer die zijn beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.060.534.
25 Tenslotte zijn de hier gebruikte conventies wat betreft nomenclatuur en dergelijke hetzelfde als in het Amerikaanse octrooischrift 4.060.534.

Bepaalde trans-5,6-didehydro-PG₁ verbindingen en 9-deoxy-9-methyleen-PGF-verbindingen zijn bekend uit bovengenoemde Amerikaanse octrooischriften.

De uitvinding heeft betrekking op een prostaglandine analoga met de formule 5, waarin

Y₁ is trans-CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH₂- of cis-CH=CH-,

M₁ is α-R₅: β-OH of α-OH: β-R₅, waarin

R₅ waterstof of methyl is,

L₁ is α-R₃: β-R₄ en/of α-R₄: β-R₃

10 waarin R₃ en R₄ waterstof, methyl of fluor voorstellen en al of niet hetzelfde zijn, met dien verstande, dat één van de groepen R₃ en R₄ alleen fluor is, wanneer de andere waterstof of fluor is,

g is 3, 4 of 5,

15 R₇ is

(1) - (CH₂)_m-CH₃, waarin m 1,2,3,4 of 5 is,

(2) fenoxo,

(3) fenoxo, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor- of fluoratomen, trifluormethylgroepen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met 20 dien verstande, dat ten hoogste twee substituenten geen alkyl zijn,

(4) fenyl,

(5) fenyl, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor- of fluoratomen, trifluormethyl, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met 25 dien verstande, dat ten hoogste twee substituenten geen alkyl zijn,

(6) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl of

(7) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor- of fluoratomen, trifluormethylgroepen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met 30 dien verstande, dat ten hoogste twee substituenten geen alkyl zijn en verder met dien verstande, dat R₇ al of niet gesubstitueerde fenoxo is 35 wanneer de groepen R₃ en R₄, al of niet gelijk, waterstof of methyl voorstellen;

X_1 is

- (1) $-COOR_1$, waarin R_1 is
 - (a) waterstof,
 - (b) alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen,
 - (c) cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen,
 - (d) aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen,
 - (e) fenyl,
 - (f) fenyl, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chlooratomen of alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen,
 - (g) fenyl op de paraplaats gesubstitueerd door
 - (i) $-NH-CO-R_{25}$
 - (ii) $-CO-R_{26}$
 - (iii) $-O-CO-R_{27}$
 - (iv) $-CH=N-NH-CO-NH_2$
- waarin R_{25} methyl, fenyl, aceetamidofenyl, benzamidofenyl of $-NH_2$ is, R_{26} hydroxy, methyl, fenyl, $-NH_2$ of methoxy is en R_{27} fenyl of aceetamidofenyl is of een farmacologisch aanvaardbaar zout ervan wanneer R_1 waterstof is;
 - (2) $-CH_2OH$,
 - (3) $-COL_4$, waarin L_4 is
 - (a) amino met de formule $-NR_{21}R_{22}$ waarin R_{21} en R_{22}
 - (i) waterstof,
 - (ii) alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen,
 - (iii) cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen,
 - (iv) aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen,
 - (v) fenyl,
 - (vi) fenyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxylgroepen, alkoxycarbonylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen of nitrogroepen,
 - (vii) carboxyalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
 - (viii) carbamoylalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
 - (ix) cyanoalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
 - (x) acetylalkyl met 3 t/m 6 koolstofatomen,
 - (xi) benzoylalkyl met 7 t/m 11 koolstofatomen,
 - (xii) benzoylalkyl gesubstitueerd door 1,2 of 3

chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxyl-
groepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, carboxylgroepen, alkoxy-
carbonylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen of nitrogroepen,

(xiii) pyridyl,

5 (xiv) pyridyl, gesubstitueerd door 1, 2 of 3
chlooratomen of alkyl- of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstof-
atomen,

(xv) pyridylalkyl met 6 t/m 9 koolstofatomen,

(xvi) pyridylalkyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3
10 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxyl-
groepen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen,

(xvii) hydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,

(xviii) dihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,

(xix) trihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,

15 met verder dien verstande, dat ten hoogste één van de groepen
 R_{21} en R_{22} geen waterstof of alkyl is,

(b)

(i) pyrrolidino,

(ii) piperidino,

20 (iii) morfolino,

(iv) piperazino,

(v) hexamethyleenimino,

(vi) pyrrolino,

(vii) 3,4-didehydropiperidinyll of

25 (viii) pyrrolidino, piperidino,
morfolino, piperazino, hexamethyleenimino, pyrrolino of 3,4-
didehydropiperidinyll, gesubstitueerd door 1 of 2 alkylgroepen
met 1 t/m 12 koolstofatomen,

(c) carbonylamino met de formule $-NR_{23}COR_{21}$ waarin R_{23}
30 waterstof of alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen is en R_{21} boven
aangegeven betekenis heeft met uitzondering van waterstof,

(d) sulfonylamino met de formule $-NR_{23}SO_2R_{21}$ waarin
 R_{21} en R_{23} de in (c) aangegeven betekenis hebben, of

(4) $-CH_2NL_2L_3$ waarin

35 L_2 en L_3 waterstof of alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen voorstel-
len en al of niet gelijk zijn, of een farmacologisch aanvaard-

baar zuuradditiezout ervan, waarin $X_1 - \text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$ is.

De uitvinding heeft verder betrekking op een preparaat, dat in hoofdzaak bestaat uit een 5,6-cis isomeer van een verbinding met de formule 5 als werkzaam bestanddeel dat voor
 5 tot 25% is vervangen door een gelijke of nagenoeg gewichtshoeveelheid van de verbinding met de formule 5.

De hoger beschreven divalente substituenten (bijvoorbeeld L_1 en M_1) zijn gedefinieerd als $\alpha - R_i : \beta - R_j$, waarin R_i de substituenten voorstelt van de divalente rest in de α -configuratie ten opzichte van de ring en R_j de substituenten van de divalente rest in de β -configuratie ten opzichte van het vlak van de ring. Wanneer dus M_1 is gedefinieerd als $\alpha - \text{OH} : \beta - R_5$ staat de hydroxyl van de M_1 rest in de α -configuratie, dat wil zeggen als in hoger genoemd $\text{PGF}_{2\alpha}$ en de R_5 substituent staat
 10 in de β -configuratie. Niet alle koolstofatomen waaraan dergelijke divalente resten zijn gebonden zijn asymmetrisch. Wanneer bijvoorbeeld beide valentiebindingen zich aan waterstof bevinden (bijvoorbeeld L_1 is $\alpha - \text{H} : \beta - \text{H}$), dan is geen asymmetrisch centrum aanwezig.

20 Alle prostaglandine-analoga zijn hier aangeduid als 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro- PGF_1 verbindingen in verband met de substitutie van hydroxyl aan C-9 door methyleen en de 5,6-trans onverzadiging in de C-8 zijketen.

Wanneer R_5 methyl is, worden de prostaglandine-analoga
 25 alle als "15-methyl-PG" verbindingen aangeduid. Verder worden, behalve voor verbindingen, waarin Y_1 is cis- $\text{CH}=\text{CH}-$, verbindingen, waarin de M_1 rest een hydroxylgroep in de β -configuratie bevat, aangeduid als 15-epi-PG verbindingen. Wanneer Y_1 cis- $\text{CH}=\text{CH}-$ is, worden alleen verbindingen waarin de M_1 rest een hydroxylgroep
 30 in de α -configuratie bevat, aangeduid als 15-epi-PG verbindingen. Voor de nomenclatuur van C-15 epimeren wordt verwezen naar het Amerikaanse octrooischrift 4.016.184 kolom 24-27.

Wanneer g 4 of 5 is, zijn de aldus beschreven prostaglandine-analoga "2a-homo" of "2a,2b-dihomo" verbindingen, daar in
 35 dit geval de zijketen met eindstandige X_1 groep 8 resp. 9 koolstofatomen bevat in plaats van de 7 koolstofatomen zoals in

PGF₂ . Deze extra koolstofatomen worden beschouwd als ingelast tussen de C-2 en de C-3 plaats en worden daarom C-2a en C-2b koolstofatomen genoemd, gerekend van de C-2 naar de C-3 plaats.

De nieuwe prostaglandine-analoga, die cis - (CH₂)₂-,
 5 cis-CH=CH- of -C≡C- als Y₁ rest bevatten worden als "13,14-dihydro", "cis-13" resp. "13,14-didehydro" verbindingen aangeduid.

Wanneer R₇ -(CH₂)_m-CH₃ is, waarin m 1, 2, 4 of 5 is
 worden de aldus beschreven verbindingen respectievelijk
 10 "19,20-dinor", "20-nor", "20-methyl" of "20-ethyl" verbindingen genoemd.

Wanneer R₇ fenyl is en R₃ of R₄ geen methyl, worden de
 verbindingen "16-fenyl-17,18,19,20-tetranor" verbindingen genoemd
 15 wanneer s 0 is. Wanneer R₇ gesubstitueerde fenyl is, worden de overeenkomstige verbindingen "16-(gesubstitueerde fenyl)-17,18,19,20-tetranor" verbindingen genoemd. Wanneer R₃ en/of R₄ methyl is worden de overeenkomstige verbindingen waarin R₇ al dan niet gesubstitueerd fenyl is "16-fenyl" of "16-(gesubstitueerde fenyl)-18,19,20-trinor" verbindingen resp. "16-methyl-16-fenyl" of "16-methyl-16-fenyl" of "16-(gesubstitueerde fenyl)-
 20 18,19,20-trinor" verbindingen genoemd.

Wanneer R₇ fenylmethyl is worden de "17-fenyl-18,19,20-trinor" verbindingen genoemd en wanneer R₇ gesubstitueerde fenylmethyl is worden de "17-(gesubstitueerde fenyl)-18,19,20-trinor" verbindingen.
 25

Wanneer R₇ fenylethyl is, worden de verbindingen "18-fenyl-19,20-dinor" verbindingen genoemd wanneer s 0 is. Wanneer s 1, 2 of 3 is, worden de overeenkomstige verbindingen "18-(gesubstitueerde fenyl)-19,20-dinor" verbindingen genoemd.

Wanneer R₇ fenylpropyl is worden de verbindingen "19-fenyl-20-nor" verbindingen genoemd en wanneer R₇ gesubstitueerde fenylpropyl is "19-(gesubstitueerde fenyl)-20-nor" verbindingen.
 30

Wanneer R₇ fenoxo is en R₃ of R₄ geen methyl is, worden de verbindingen "16-fenoxo-17,18,19,20-tetranor" verbindingen genoemd. Wanneer R₇ gesubstitueerde fenoxo is, worden de over-
 35

eenkomstige verbindingen "16-(gesubstitueerde fenox)-17,18,19, 20-tetranor" verbindingen genoemd. Wanneer R_3 en/of R_4 methyl is, worden de overeenkomstige verbindingen, waarin R_7 al dan niet gesubstitueerd fenox is "16-fenox" of "16-(gesubstitueerde fenox)-18,19,20-trinor" verbindingen, resp. "16-methyl-16-fenox" of "16-(gesubstitueerde fenox)-18,19,20-trinor" verbindingen genoemd.

Wanneer R_3 en/of R_4 geen waterstof is, gaat het (behalve ingeval van de hoger besproken 16-fenox- of 16-fenylverbindingen) om de "16-methyl" (R_3 of R_4 is methyl), "16,16-dimethyl" (R_3 en R_4 zijn beide methyl) "16-fluor" (R_3 of R_4 is fluor), "16,16-difluor" (R_3 en R_4 zijn beide fluor) verbindingen. Bij de verbindingen, waarin R_3 en R_4 niet hetzelfde zijn, bevatten de aldus weergegeven prostaglandine-analoga een asymmetrisch koolstofatoom aan C-16.

Daarom zijn twee epimere configuraties mogelijk: "(16S)" en "(16R)". Verder omvat de uitvinding het C-16 epimere mengsel "(16RS)".

Wanneer $X_1 - CH_2OH$ is, worden de verbindingen "2-decarboxy-2-hydroxymethyl" verbindingen genoemd.

Wanneer $X_1 - CH_2NL_2L_3$ is, worden de verbindingen "2-decarboxy-2-aminomethyl" of "2-(gesubstitueerde amino)methyl" verbindingen genoemd.

Wanneer $X_1 - CH_2NL_2L_3$ is, worden de verbindingen "2-decarboxy-2-aminomethyl" of "2-(gesubstitueerde amino)methyl" verbindingen genoemd.

Wanneer $X_1 - COL_4$ is, worden de verbindingen amiden van het PG-type genoemd. Wanneer verder $X_1 COOR_1$ is, worden de verbindingen esters van het PG-type en zouten van het PG-type genoemd.

Voorbeelden van fenylesters, gesubstitueerd op de para-plaats (dat wil zeggen X_1 is $-COOR_1$, R_1 is p-gesubstitueerde fenyl) omvatten p-aceetamidofenylester, p-benzamidofenylester, p-(p-aceetamidobenzamido)fenylester, p-(p-benzamidobenzamido)fenylester, p-carboxyfenylester, p-amidocarbonylamino-fenylester, p-acetyl-fenylester, p-benzylfenylester, p-amidocarbonylfenylester,

p-methoxycarbonylfenylester, p-benzoyloxyfenylester, p-(p-aceetamidobenzoyloxy)fenylester en p-hydroxybenzaldehyde-semicarbazonester.

Voorbeelden van nieuwe amiden (dat wil zeggen X_1 is $-\text{COL}_4$) zijn o.a.

(1) amiden binnen het kader van alkylaminogroepen met de formule $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ methylamide, ethylamide, n-propylamide, n-butylamide, n-pentylamide, n-hexylamide, n-heptylamide, n-octylamide, n-nonylamide, n-decylamide, n-undecylamide, n-dodecylamide en isomere vormen daarvan. Verdere voorbeelden zijn dimethylamide, diethylamide, di-n-propylamide, di-n-butylamide, methylethylamide, methylpropylamide, methylbutylamide, ethylpropylamide, ethylbutylamide en propylbutylamide. Amiden binnen het kader van cycloalkylamino zijn cyclopropylamide, cyclobutylamide, cyclopentylamide, 2,3-dimethylcyclopentylamide, 2,2-dimethylcyclopentylamide, 2-methylcyclopentylamide, 3-tert-butylcyclopentylamide, cyclohexylamide, 4-tert-butylcyclohexylamide, 3-isopropylcyclohexylamide, 2,2-dimethylcyclohexylamide, cycloheptylamide, cyclooctylamide, cyclononylamide, cyclodecylamide, N-methyl-N-cyclobutylamide, N-methyl-N-cyclopentylamide, N-methyl-N-cyclohexylamide, N-ethyl-N-cyclopentylamide en N-ethyl-N-cyclohexylamide.

Amiden binnen het kader van aralkylamino zijn benzylamide, 2-fenylethylamide, 2-fenylethylamide en N-methyl-N-benzylamide. Amiden binnen het kader van gesubstitueerde fenylamido zijn p-chlooranilide, m-chlooranilide, 2,4-dichlooranilide, 2,4,6-trichlooranilide, m-nitroanilide, p-nitroanilide, p-methoxyanilide, 3,4-dimethoxyanilide, 3,4,5-trimethoxyanilide, p-hydroxymethylanilide, p-methylanilide, m-methylanilide, p-ethyl-anilide, t-butylanilide, p-carboxyanilide, p-methoxycarbonylanilide, o-carboxyanilide en o-hydroxyanilide.

Amiden binnen het kader van carboxyalkylamino zijn carboxymethylamide, carboxyethylamide, carboxypropylamide en carboxybutylamide. Amiden binnen het kader van carbamoylalkylamino zijn carbamoylmethylamide, carbamoylethylamide, carbamoylpropylamide en carbamoylbutylamide. Amiden binnen het kader van

cyanoalkylamino zijn cyanomethylamide, cyanoethylamide,
 cyanopropylamide en cyanobutylamide. Amiden binnen het kader
 van acetylalkylamino zijn acetylmethylamide, acetylethylamide,
 acetylpropylamide en acetylbutylamide. Amiden binnen het kader
 5 van benzoylalkylamino zijn benzoylmethylamide, benzoylethylamide,
 benzoylpropylamide en benzoylbutylamide. Amiden binnen het kader
 van gesubstitueerde benzoylalkylamino zijn
 p-chloorbenzoylmethylamide, m-chloorbenzoylmethylamide,
 2,4-dichloorbenzoylmethylamide,
 10 2,4,6-trichloorbenzoylmethylamide,
 m-nitrobenzoylmethylamide, p-nitrobenzoylmethylamide,
 p-methoxybenzoylmethylamide,
 2,4-dimethoxybenzoylmethylamide,
 3,4,5-trimethoxybenzoylmethylamide,
 15 p-hydroxymethylbenzoylmethylamide,
 p-methylbenzoylmethylamide, m-methylbenzoylmethylamide,
 p-ethylbenzoylmethylamide, t-butylbenzoylmethylamide,
 p-carboxybenzoylmethylamide,
 m-methoxycarbonylbenzoylmethylamide,
 20 o-carboxybenzoylmethylamide, o-hydroxybenzoylmethylamide,
 p-chloorbenzoylethylamide, m-chloorbenzoylethylamide,
 2,4-dichloorbenzoylethylamide,
 2,4,6-trichloorbenzoylethylamide,
 m-nitrobenzoylethylamide, p-nitrobenzoylethylamide,
 25 p-methoxybenzoylethylamide, p-methoxybenzoylethylamide,
 2,4-dimethoxybenzoylethylamide,
 3,4,5-trimethoxybenzoylethylamide,
 p-hydroxymethylbenzoylethylamide,
 p-methylbenzoylethylamide, m-methylbenzoylethylamide,
 30 p-ethylbenzoylethylamide, t-butylbenzoylethylamide,
 p-carboxybenzoylethylamide,
 m-methoxycarbonylbenzoylethylamide,
 o-carboxybenzoylethylamide, o-hydroxybenzoylethylamide,
 p-chloorbenzoylpropylamide, m-chloorbenzoylpropylamide,
 35 2,4-dichloorbenzoylpropylamide,
 2,4,6-trichloorbenzoylpropylamide,

- m-nitrobenzoylpropylamide, p-nitrobenzoylpropylamide,
 p-methoxybenzoylpropylamide,
 2,4-dimethoxybenzoylpropylamide,
 3,4,5-trimethoxybenzoylpropylamide,
 5 p-hydroxymethylbenzoylpropylamide,
 p-methylbenzoylpropylamide, m-methylbenzoylpropylamide,
 p-ethylbenzoylpropylamide, t-butylbenzoylpropylamide,
 p-carboxybenzoylpropylamide,
 m-methoxycarbonylbenzoylpropylamide,
 10 o-carboxybenzoylpropylamide, o-hydroxybenzoylpropylamide,
 p-chloorbenzoylbutylamide, m-chloorbenzoylbutylamide,
 2,4-dichloorbenzoylbutylamide,
 2,4,6-trichloorbenzoylbutylamide,
 m-nitrobenzoylmethylamide, p-nitrobenzoylbutylamide,
 15 p-methoxybenzoylbutylamide,
 2,4-dimethoxybenzoylbutylamide,
 3,4,5-trimethoxybenzoylbutylamide,
 p-hydroxymethylbenzoylbutylamide,
 p-methylbenzoylbutylamide, m-methylbenzoylbutylamide,
 20 p-ethylbenzoylbutylamide, m-methylbenzoylbutylamide,
 p-ethylbenzoylbutylamide, t-butylbenzoylbutylamide,
 p-carboxybenzoylbutylamide,
 m-methoxycarbonaylbenzoylbutylamide,
 o-carboxybenzoylbutylamide, o-hydroxybenzoylmethylamide.
 25 Amiden binnen het kader van pyridylamino zijn
 α -pyridylamide, β -pyridylamide en γ -pyridylamide.
 Amiden binnen het kader van gesubstitueerde pyridylamino
 zijn
 4-methyl- α -pyridylamide, 4-methyl- β -pyridylamide,
 30 4-chloor- α -pyridylamide en 4-chloor- β -pyridylamide.
 Amiden binnen het kader van pyridylalkylamino zijn
 α -pyridylmethylamide, β -pyridylmethylamide,
 γ -pyridylmethylamide, α -pyridylethylamide,
 β -pyridylethylamide, γ -pyridylethylamide,
 35 α -pyridylpropylamide, β -pyridylpropylamide,
 γ -pyridylpropylamide, α -pyridylbutylamide,

β -pyridylbutylamide en γ -pyridylbutylamide.

Amiden binnen het kader van gesubstitueerde pyridyl-alkylamido zijn

- 5 4-methyl- α -pyridylmethylanide,
 4-methyl- β -pyridylmethylanide,
 4-chloor- α -pyridylmethylanide,
 4-chloor- β -pyridylmethylanide,
 4-methyl- α -pyridylpropylanide,
 4-methyl- β -pyridylpropylanide,
 10 4-chloor- α -pyridylpropylanide,
 4-chloor- β -pyridylpropylanide,
 4-methyl- α -pyridylbutylanide,
 4-methyl- β -pyridylbutylanide,
 4-chloor- α -pyridylbutylanide,
 15 4-chloor- β -pyridylbutylanide,
 4-methyl- β -pyridylbutylanide.

Amiden binnen het kader van hydroxyalkylamino zijn hydroxymethylanide,

- 20 α -hydroxyethylanide, β -hydroxyethylanide,
 α -hydroxypropylanide, β -hydroxypropylanide,
 γ -hydroxypropylanide, 1-(hydroxymethyl)ethylanide,
 1-(hydroxymethyl)propylanide,
 (2-hydroxymethyl)propylanide en
 α, α -dimethyl- β -hydroxyethylanide.

25 Amiden binnen het kader van dihydroxyalkylamino zijn dihydroxymethylanide,

- α, α -dihydroxyethylanide, α, β -dihydroxyethylanide,
 β, β -dihydroxyethylanide, α, α -dihydroxypropylanide,
 α, β -dihydroxypropylanide, α, γ -dihydroxypropylanide,
 30 β, β -dihydroxypropylanide, β, γ -dihydroxypropylanide,
 γ, γ -dihydroxypropylanide,
 1-(hydroxymethyl)2-hydroxymethylanide,
 1-(hydroxymethyl)-1-hydroxyethylanide,
 α, α -dihydroxybutylanide, α, β -dihydroxybutylanide,
 35 α, γ -dihydroxybutylanide, α, δ -dihydroxybutylanide,
 β, β -dihydroxybutylanide, β, γ -dihydroxybutylanide,

β, δ -dihydroxybutylamide, γ, γ -dihydroxybutylamide,
 γ, δ -dihydroxybutylamide, δ, δ -dihydroxybutylamide en
 1,1-bis(hydroxymethyl)ethylamide.

Amiden binnen het kader van trihydroxyalkylamino zijn
 5 tris(hydroxymethyl)methylamide en 1,3-dihydroxy-2-hydroxymethyl-
 propylamide.

(2) Amiden binnen het kader van hoger beschreven groepen
 zijn pyrrolidylamide, piperidylamide, morfolinylamide, hexa-
 methyleeniminylamide, piperazinyllamide, pyrrolinylamide en
 10 3,4-didehydropiperidinyllamide.

(3) Amiden binnen het kader van carbonylamino met de
 formule $-NR_{23}COR_{21}$ zijn methylcarbonylamide, ethylcarbonylamide,
 fenylcarbonylamide en benzylcarbonylamide.

(4) Amiden binnen het kader van sulfonylamino met de
 15 formule $-NR_{23}SO_2R_{21}$ zijn methylsulfonylamide, ethylsulfonylamide,
 fenylsulfonylamide, p-tolylsulfonylamide, benzylsulfonylamide.

Voorbeelden van alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen zijn
 methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl,
 nonyl, decyl, undecyl, dodecyl en isomere vormen daarvan.

20 Voorbeelden van cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen
 met inbegrip van door alkyl gesubstitueerde cycloalkyl zijn
 cyclopropyl, 2-methylcyclopropyl,
 2,2-dimethylcyclopropyl, 2,3-diethylcyclopropyl,
 2-butylcyclopropyl, cyclobutyl, 2-methylcyclobutyl,
 25 3-propylcyclobutyl, 2,3,4-triethylcyclobutyl, cyclopentyl,
 2,2-dimethylcyclopentyl, 2-pentylcyclopentyl,
 3-tert-butylcyclopentyl, cyclohexyl,
 4-tert-butylcyclohexyl, 3-isopropylcyclohexyl,
 2,2-dimethylcyclohexyl, cycloheptyl, cyclo-octyl,
 30 cyclononyl en cyclodecyl.

Voorbeelden van aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen zijn
 benzyl, 2-fenethyl, 1-fenylethyl, 2-fenylpropyl, 4-fenylbutyl,
 3-fenylbutyl, 2-(1-naftylethyl) en 1-(2-naftylmethyl).

Voorbeelden van fenyl, gesubstitueerd door 1-3 chloor-
 35 atomen of alkylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen zijn

p-chloorfenyl, m-chloorfenyl, 2,4-dichloorfenyl, 2,4,6-tri-chloorfenyl, p-tolyl, o-tolyl, p-ethylfenyl, p-tert-butylfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 4-chloor-2-methylfenyl en 2,4-dichloor-3-methylfenyl.

- 5 Voorbeelden van gesubstitueerde fenoxo-, fenylmethyl-, fenylethyl- of fenylpropylgroepen van de R_7 rest zijn (o-, m- of p-)tolyl, (o-, m- of p-)ethylfenyl, 2-ethyltolyl, 4-ethyl-o-tolyl, 5-ethyl-m-tolyl, (o-, m- of p-)propylfenyl, 2-propyl-(o-, m- of p-)tolyl,
- 10 4-isopropyl-2,6-xylyl, 3-propyl-4-ethylfenyl, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- of 2,4,5-)trimethylfenyl, (o-, m- of p-)fluorfenyl, 2-fluor-(o-, m- of p-)tolyl, 4-fluor-2,5-xylyl, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)difluorfenyl, (o-, m- of p-)chloorfenyl,
- 15 2-chloor-p-tolyl, (3-,4-,5- of 6-)chloor-o-tolyl, 4-chloor-2-propylfenyl, 2-isopropyl-4-chloorfenyl, 4-chloor-3,5-xylyl, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)dichloorfenyl, 4-chloor-3-fluorfenyl, (3- of 4-(chloor-2-fluorfenyl, (o-, m- of p-)trifluormethylfenyl,
- 20 (o-, m- of p-)methoxyfenyl, (o-, m- of p-)ethoxyfenyl, (4- of 5-)chloor-2-methoxyfenyl, 2,4-dichloor-(4- of 6-)methylfenyl, (o-, m- of p-)tolyl, (o-, m- of p-)ethylfenyl, 2-ethyltolyl, 4-ethyl-o-tolyl, 5-ethyl-m-tolyl, (o-, m- of p-)propylfenoxy,
- 25 2-propyl-(o-, m- of p-)tolyl, 4-isopropyl-2,6-xylyl, 3-propyl-4-ethylfenyl, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- of 2,4,5-)trimethylfenoxy, (o-, m- of p-)fluorfenoxy, 2-fluor-(o-, m- of p-)tolyl, 4-fluor-2,5-xylyl, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)difluorfenoxy, (o-, m- of p-)chloorfenoxy,
- 30 2-chloor-p-tolyl, (3,4,5- of 6-)chloor-o-tolyl, 4-chloor-2-propylfenoxy, 2-isopropyl-4-chloorfenoxy, 4-chloor-3,5-xylyl, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)dichloorfenoxy, 4-chloor-3-fluorfenoxy, (3- of 4-)chloor-2-fluorfenoxy, (o-, m- of p-)trifluormethyl-
- 35

fenoxo, (o-, m- of p-)
 methoxyfenoxo, (o-, m- of p-)ethoxyfenoxo, (4- of
 5-)chlor-2-methoxyfenoxo, 2,4-dichlor-(5- of
 6-)methylfenoxo, (o-, m- of p-)tolylmethyl, (o-, m- of
 5 p-)ethylfenylmethyl, 2-ethyltolylmethyl,
 4-ethyl-o-tolylmethyl, 5-ethyl-m-tolylmethyl, (o-, m- of
 p-)propylfenylmethyl, 2-propyl-(o-, m- of
 p-)tolylmethyl, 4-isopropyl-2,6-xylylmethyl,
 3-propyl-4-ethylfenylmethyl, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- of
 10 2,4,5-)trimethylfenylmethyl, (o-, m- of
 p-)fluorfenylmethyl, 2-fluor-(o-, m- of
 p-)tolylmethyl, 4-fluor-2,5-xylylmethyl, (2,4-, 2,5-,
 2,6-, 3,4- of 3,5-)difluorfenyl, (o-, m- of
 p-)chlorfenylmethyl, 2-chlor-p-tolylmethyl, (3,4,5 of
 15 6-)chlor-o-tolylmethyl, 4-chlor-2-propylfenylmethyl,
 2-isopropyl-4-chlorfenylmethyl,
 4-chlor-3,5-xylylmethyl, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-
 of 3,5-)dichlorfenylmethyl,
 4-chlor-3-fluorfenylmethyl, (3- of
 20 4-)chlor-2-fluorfenylmethyl, (o-, m- of
 p-)trifluormethylfenylmethyl, (o-, m- of
 p-)methoxyfenylmethyl, (o-, m- of p-)ethoxyfenylmethyl,
 (4- of 5-)chlor-2-methoxyfenylmethyl en
 2,4-dichlor-(4- of 6-)methoxyfenylmethyl.

25 De nieuwe prostaglandine-analoga zijn van toepassing
 voor dezelfde therapeutische doeleinden en op dezelfde wijze
 als de overeenkomstige verbindingen van het 9-deoxy-9-methyleen-
 PGF₂ type, die zijn beschreven in het Amerikaanse octrooi-
 schrift 4.060.534.

30 Daarom zijn de onderhavige 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-
 didehydro-PGF₁ verbindingen van toepassing in farmaceutische
 preparaten, hetzij als enig werkzaam bestanddeel hetzij in
 farmaceutische preparaten, die mengsels van deze verbindingen
 en de bekende 9-deoxy-9-methyleen-PGF₂ verbindingen in de 5,6-cis
 35 configuratie bevatten.

De farmaceutische preparaten worden bereid zoals beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.060.534.

Een bijzonder belangrijke toepassing van de verbindingen volgens de uitvinding is het regelen van de menstruatie- en oestruscyclus en het induceren van abortus en partus. Zie het
5 Amerikaanse octrooischrift 4.060.534.

Sommige van de nieuwe prostaglandine-analoga verdienen de voorkeur omdat zij een verhoogde activiteit en/of selectiviteit vertonen. Hieronder vallen de verbindingen waarin Y_1
10 trans-CH=CH- is. Verder wordt de voorkeur gegeven aan verbindingen, waarin de groepen R_3 en R_4 hetzelfde zijn. Wanneer R_5 methyl is wordt eveneens de voorkeur gegeven aan die verbindingen, waarin R_3 en R_4 beide waterstof zijn. Wanneer R_3 of R_4 geen waterstof is, wordt de voorkeur gegeven aan de verbindingen,
15 waarin R_5 waterstof is.

De voorkeur wordt gegeven aan verbindingen, die slechts 7 koolstofatomen in de C-8 zijketen dragen (g is 3).

Met betrekking tot het carbonzuur en esters gaat de voorkeur uit naar verbindingen waarin R_1 waterstof, alkyl met
20 1 t/m 4 koolstofatomen of een farmacologisch aanvaardbaar kation is. Van de esters wordt de voorkeur gegeven aan de methyl- en ethylesters, in het bijzonder de ethylesters.

Onder de 2-decarboxy-2-aminomethyl-9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-PGF₁ verbindingen volgens de uitvinding
25 wordt de voorkeur gegeven aan de verbindingen waarin L_2 en L_3 beide waterstof zijn.

Wanneer X_1 -COOR₁ is, worden de PG-analoga gebruikt voor de hierboven beschreven doeleinden in de vorm van het vrije zuur, de ester of het farmacologisch aanvaardbare zout. De ester
30 is bij voorkeur een alkylester met 1 t/m 12 koolstofatomen. Daarvan hebben in het bijzonder de methyl- en ethylesters de voorkeur vanwege een optimale absorptie, en de octyl-, nonyl-, decyl-, undecyl- en dodecyl- (met rechte keten) esters vanwege een verlengde werking.

35 Farmacologisch aanvaardbare zouten bevatten metaal-, ammonium-, amino- of kwaternaire ammonium-kationen.

Voorbeelden van metaalkationen, die in het bijzonder de voorkeur verdienen, zijn die van aardalkalimetalen, bijvoorbeeld lithium, natrium en kalium en van de aardalkalimetalen bijvoorbeeld magnesium en calcium, hoewel kationen van andere metalen, bijvoorbeeld aluminium, zink en ijzer ook in aanmerking komen.

Farmacologisch aanvaardbare aminokationen zijn die afgeleid van primaire, secundaire of tertiaire aminen. Voorbeelden van geschikte aminen zijn methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, dibutylamine, tri-isopropylamine, N-methylhexylamine, decylamine, dodecylamine, allylamine, crotylamine, cyclopentylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, α -fenylethylamine, β -fenylethylamine, ethyleendiamine, diethyleentriamine en dergelijke alifatische cycloalifatische, aralifatische aminen met t/m ca. 18 koolstofatomen evenals heterocyclische aminen, bijvoorbeeld piperidine, morfoline, pyrrolidine, piperazine en kortere-alkylderivaten daarvan, bijvoorbeeld 1-methylpiperidine, 4-ethylmorfoline, 1-isopropylpyrrolidine, 2-methylpyrrolidine, 1,4-dimethylpiperazine, 2-methylpiperidine en dergelijke, evenals aminen, die in water oplosbaarmakende of hydrofiele groepen bevatten, bijvoorbeeld mono-, di- en triethanolamine, ethyl-diethanolamine, N-butylethanolamine, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-ethyl-1,3-propaandiol, 2-amino-2-methyl-1-propanol, tris (hydroxymethyl)aminomethaan, N-fenylethanolamine, N-(p-teramylfenyl)-diethanolamine, galactamine, N-methylglycamine, N-methylglucosamine, efedrine, fenylefrine, procaïne en dergelijke.

Andere geschikte aminozouten zijn die van lysine en arginine.

Voorbeelden van geschikte kwaternaire ammoniumkationen zijn tetramethylammonium, tetraethylammonium, benzyltrimethylammonium en fenyltriethylammonium.

Wanneer $X_1 - CH_2NL_2L_3$ is, worden de PG analoga gebruikt voor de hierboven beschreven doeleinden als de vrije base of als het farmacologisch aanvaardbare zuuradditiezout.

Voorbeelden van zuuradditiezouten zijn hydrochloriden, hydrobromiden, hydrojodiden, sulfaten, fosfaten, cyclohexaansulfamaten, methaansulfonaten, ethaansulfonaten, benzeensulfonaten en tolu eensulfonaten.

5 De 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-PGF₁ verbindingen kunnen eenvoudig worden bereid, in het bijzonder door fotokatalytische isomerisatie van het overeenkomstige 5,6-cis isomeer, dat wil zeggen de 9-deoxy-9-methyleen-PGF₂ verbindingen. Deze 5,6-cis verbindingen kunnen worden bereid zoals beschreven
10 in het Amerikaanse octrooischrift 4.060.534. De fotokatalytische isomerisatie kan worden uitgevoerd zoals beschreven door Moussebois, C., et al. in J.Chem.Soc. (C) 260 (1966) die UV bestraling (3500 Angstrom) toepast in difenyldisulfide en benzeen.

Wanneer de fotokatalytische isomerisatiereactie is voltooid, wordt het evenwichtsmengsel van trans en cis isomeren
15 op gebruikelijke wijze gescheiden, bij voorkeur door chromatografie over met zilvernitraat geïmpregneerde silicagelplaten. De 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-PGF₁ verbindingen worden bij voorkeur bereid in de vorm van hun korte alkylesters (X₁ is
20 COOR₁ en R₁ is alkyl) en het chromatograferen wordt bij voorkeur uitgevoerd over met zilvernitraat geïmpregneerde silicagelplaten.

Verder kunnen in het Amerikaanse octrooischrift 4.060.534 voor de bereiding van de 9-deoxy-9-methyleen-PGF₂ verbindingen
25 (de 5,6-cis isomeren) beschreven methoden zo worden gewijzigd, dat een mengsel wordt verkregen van de onderhavige trans isomeren en de bekende cis isomeren, in het bijzonder de trans isomeren verkregen door langdurige expositie aan thiofenol. Langdurige expositie aan thiofenol wordt bereikt wanneer de bij
30 de bereiding van het bekende 5,6-cis isomeer de aluminium-amalgaamreductie niet onmiddellijk wordt gevolgd door zuivering van het aldus verkregen produkt. Door de wachttijd tussen de aluminiumamalgaamreductie en de daaropvolgende zuivering van het produkt te regelen worden verschillende isomerenmengsels
35 verkregen.

Bij de bereiding van het 5,6-cis isomeer op technische

5 schaal vindt gewoonlijk een verlengde expositie aan thiofenol plaats zodat mengsels worden gevormd die aanzienlijke hoeveelheden, bijvoorbeeld ca 5-25% 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-PGF₁ verbindingen bevatten. Voor farmaceutische preparaten is het echter niet nodig om deze twee isomeren te scheiden hetgeen een voordeel is boven de preparaten, die alleen de 5,6-cis verbinding bevatten (Amerikaans octrooischrift 4.060.534).

10 De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding bevatten dus ongeveer evenveel werkzaam bestanddeel als de preparaten volgens het Amerikaanse octrooischrift 4.060.534 die alleen het 5,6-cis isomeer bevatten. Afhankelijk van de bepaalde indicatie en de juiste verhouding van de cis- en trans-isomeren in het preparaat zal dus het totale gewicht aan werkzame bestanddelen in de eenheidsdosering voor niet meer dan 15 20% variëren van het gewicht van het werkzame bestanddeel in deze bekende preparaten.

Preparaten die minder dan 5% 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-PGF₁ verbinding volgens de uitvinding bevatten zijn verrassenderwijze farmacologisch gelijkwaardig aan de 20 bekende 9-deoxy-9-methyleen-PGF₂ bevattende preparaten.

Voorbeeld I

9-Deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-PGF₁

25 Met de methode van voorbeeld 8 van het Amerikaanse octrooischrift 4.060.534 maar op een 10.000 maal grotere schaal verkrijgt men eerst een mengsel van 9-deoxy-9-methyleen-PGF₂, methylester en 9-deoxy-9-methyleen-5,6-didehydro-PGF₁, methylester. De R_f voor deze verbindingen bij DLC over silicagel is 0,25 resp. 0,31 in het A-IX oplosmiddelsysteem (met zilver-nitraat geïmpregneerde platen), Hamberg, M. et al., J.Biol. 30 Chem. 241:257 (1966).

Chromatografische scheiding van deze methylesters over met zuur gewassen silicagel levert zuivere 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-PGF₁, methylester op. Verzeping van de 35 methylester tot het overeenkomstige vrije zuur onder toepassing van de methode uit voorbeeld 8, Deel C uit het Amerikaanse

octrooischrift 4.060.534 geeft het in de titel genoemde produkt.

Voorbeeld II

9-Deoxy-9-methyleen-trans-5,6-didehydro-16,16-dimethyl-PGF₁

Een oplossing van 20 mg 9-deoxy-9-methyleen-16,16-dimethyl-PGF₂ (voorbeeld 9, Amerikaans octrooischrift 4.060.534) en 20 mg difenyldisulfide in 20 ml benzeen wordt met UV-licht van 3500 Å bij 10°C (waterkoeling) in een stikstofatmosfeer onder roeren bestraald. Na ca. 2 uur wordt een verhouding van cis tot trans isomeren van 1:1 bereikt en wordt het verkregen mengsel onder verlaagde druk geconcentreerd en gechromatografeerd over 5g met zuur gewassen silicagel onder elutie met ethylacetaat en hexaan (verhouding 1:1) en daarna met ethylacetaat alleen. 12g Zuiver 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-PGF₁ wordt verkregen. R_f bij DLC over silicagel is 0,31 in ethylacetaat, hexaan en azijnzuur (verhouding 45:55:0,5), 0,27 in aceton, methyleenchloride en azijnzuur (verhouding 35:65:0,5) en 0,33 in het A-IX oplosmiddelsysteem (met zilvernitraat geïmpregneerde plaat). Infrarood absorpties worden waargenomen bij 3400, 3080, 2660, 1710, 1660, 1440, 1365, 1235, 1075, 1015, 1000 en 885 cm⁻¹. KMR absorptie worden waargenomen bij 6,00, 5,75-5,25, 5,05-4,8, 4,05-3,55, 0,88 en 0,85 δ. Het massaspectrum voor de trimethylsilylderivaten vertoont een zwak moleculair ion bij 594, een hoge resolutiepiek bij 579,3689 en andere pieken bij 504, 495, 489, 405, 379, 315 en 243.

Voorbeeld III

9-Deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF₁, methylester

A. Een oplossing van 4,0g 16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF₂, 11,15-bis (tetrahydropyranylether) in 100 ml acetonitril wordt eerst met 7,5 ml diisopropylethylamine en daarna met 15 ml methyljodide, behandeld. De verkregen oplossing wordt 3 uur bij kamertemperatuur geroerd, in ijs en brine uitgegoten, met ethylacetaat geëxtraheerd, achtereenvolgens met water, waterig natriumbisulfaat en brine gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd tot een residu

(3,8g) van 16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF₂α, methylester, 11,15-bis(tetrahydropyranyl)ether).

B. Aan een oplossing van -20°C van 3,8g van het reactieproduct uit deel A in 200 ml aceton wordt druppelsgewijze 3 ml

5 Jonesreagens, Bowden, K., et al., J.Chem.Soc. 39 (1946), toegevoegd. Het verkregen mengsel wordt 10 minuten bij -15°C geroerd, waarna de reactie wordt beëindigd door 1 ml isopropanol toe te voegen. Na nog 15 minuten roeren, wordt het verkregen mengsel
10 uitgedrogen in ijs en water, geëxtraheerd met ethylacetaat, gewassen met water, waterig natriumbicarbonaat en brine, boven droog natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk ingedampt tot een residu (3,63g). Chromatografie over 350g silicagel gepakt met aceton en methyleenchloride (verhouding 3:97) en geëluëerd met 3-5% aceton in methyleenchloride geeft zuivere
15 16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGE₂, methylester, 11,15-bis(tetrahydropyranylether) (2,8g). R_f bij DLC over silicagel is 0,5 in aceton en methyleenchloride (verhouding 1:19).

C. In een stikstofatmosfeer met uitsluiting van vocht wordt 2,52g methylfenyl-N-methylsulfoximine in 30 ml tetrahydrofuran
20 op 0°C gekoeld en behandeld met 4,9 ml 3 M methylmagnesiumchloride in tetrahydrofuran. Na 15 minuten op 0°C wordt de sulfoximinehoudende oplossing tot -78°C gekoeld en in 15 minuten toegevoegd aan een geroerde oplossing (-78°C) van het reactieproduct uit deel B (2,8g) in 15 ml tetrahydrofuran. Het reactiemengsel wordt 1 uur bij -78°C geroerd en daarna in een met ijs
25 verzadigde oplossing van ammoniumchloride en water geroerd, geëxtraheerd met ethylacetaat, achtereenvolgens gewassen met natriumbicarbonaat en brine, boven droog natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd. Het residu (3,67g)
30 wordt opgelost in een mengsel van 12 ml tetrahydrofuran, 24 ml water en 60 ml azijnzuur. Na 18 uur roeren bij 35°C wordt het reactiemengsel uitgedrogen in brine, geëxtraheerd met ethylacetaat, achtereenvolgens gewassen met brine, waterig natriumbicarbonaat en brine, boven droog natriumsulfaat gedroogd en
35 onder verlaagde druk geconcentreerd. Het residu (4,9g) wordt in 160 mg tetrahydrofuran, 24 ml water en 24 ml azijnzuur bij 15°C

toegevoegd aan aluminiumamalgaam, bereid uit 5,25g aluminium-
 metaal met een deeltjesgrootte kleiner dan 0,84 mm. Na 2 uur
 krachtig roeren wordt het reactiemengsel verdund met ethyl-
 acetaat en wordt diatomeeënaarde toegevoegd. Het mengsel wordt
 5 gefiltreerd door diatomeeënaarde en het filtraat, met inbegrip
 van de ethylacetaatwasvloeistof, wordt gewassen met brine,
 10%-ige waterige kaliumcarbonaat en brine, gedroogd boven droog
 natriumsulfaat en onder verlaagde druk geconcentreerd. Het
 residu (2,9g) wordt opgelost in een mengsel van 10 ml tetra-
 10 hydrofuran, 24 ml water en 60 ml azijnzuur en 18 uur bij 22°C
 geroerd. Het verkregen mengsel wordt uitgegoten in brine en
 met ethylacetaat geëxtraheerd. De ethylacetaatextracten worden
 met brine, waterig natriumcarbonaat en brine gewassen, boven
 magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd.
 15 Chromatografie van het residu (2,9g) over 350g silicagel gepakt
 met 50% ethylacetaat in hexaan en geëluëerd met 50-70%
 ethylacetaat in hexaan, geeft 683g van een mengsel van 5,6-cis
 en 5,6-trans isomeren.

Chromatografie over 250g met zilvernitraat geïmpregneerde
 20 silicagel gepakt met acetonitril en 50g zilvernitraat en
 geëluëerd met ethylacetaat en hexaan, geeft 264 mg zuiver
 9-deoxy-9-methyleen-5,6-trans-16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor-
 PGF₂, methylester.

Voorbeeld IV

25 9-Deoxy-9-methyleen-5,6-trans-didehydro-16-fenoxy-17,18,19,20-
tetranor-PGF₂

Een geroerde oplossing van 264 mg van het titelprodukt
 uit voorbeeld III in 5 ml methanol wordt bij 0°C in een stikstof-
 atmosfeer behandeld met 5 ml 2 M waterig kaliumhydroxyde. De
 30 verkregen oplossing wordt 2 uur bij kamertemperatuur geroerd,
 uitgegoten in brine, aangezuurd met 5,5 ml 2 M waterig kalium-
 bisulfaat en met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische
 extracten worden vervolgens met brine gewassen, boven natrium-
 sulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij
 35 men 152g zuiver in de titel genoemd produkt verkrijgt. R_F bij

DLC over silicagel is 0,53 in aceton, hexaan en azijnzuur
(verhouding 60:40:1) en 0,30 in methanol, azijnzuur en
chloroform (verhouding 10:10:80, met zilvernitraat geïmpreg-
neerde plaat). Infrarood absorpties worden waargenomen bij 3350,
5 2620, 1710, 1655, 1600, 1585, 1495, 1245, 1075, 1040, 970,
885, 755 en 690 cm^{-1} .

Het massaspectrum vertoont een zwak moleculair ion bij
602 en een hoge resolutiepiek van 587,3016 en andere pieken
bij 512, 508, 485, 405 en 315.

C o n c l u s i e s

1. Prostaglandine-analogon volgens formule 5, met het

kenmerk, dat

Y_1 is trans-CH=CH-, $-C\equiv C-$, $-CH_2CH_2-$ of cis-CH=CH-,

5 M_1 is $\alpha-R_5$: $\beta-OH$ of $\alpha-OH$: $\beta-R_5$, waarin

R_5 waterstof of methyl is,

L_1 is $\alpha-R_3$: $\beta-R_4$ en/of $\alpha-R_4$: $\beta-R_3$

waarin R_3 en R_4 waterstof, methyl of fluor voorstellen en al of niet hetzelfde zijn, met dien verstande, dat één van de groepen

10 R_3 en R_4 alleen fluor is, wanneer de andere waterstof of fluor is,

g is 3,4 of 5,

R_7 is

(1) $-(CH_2)_m-CH_3$, waarin m 1,2,3,4 of 5 is,

15 (2) fenoxo,

(3) fenoxo, gesubstitueerd door 1,2 of 3 chloor- of fluoratomen, trifluormethylgroepen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien verstande, dat ten hoogste twee substituenten geen alkyl zijn,

20 (4) fenyl,

(5) fenyl, gesubstitueerd door 1,2 of 3 chloor- of fluoratomen, trifluormethyl, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien verstande, dat ten hoogste twee substituenten geen alkyl zijn,

25 (6) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl of

(7) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl, gesubstitueerd door 1,2 of 3 chloor- of fluoratomen, trifluormethylgroepen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen met

30 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien verstande, dat ten hoogste twee substituenten geen alkyl zijn en verder met dien verstande, dat R_7 al of niet gesubstitueerde fenoxo is wanneer de groepen R_3 en R_4 , al of niet gelijk, waterstof of methyl voorstellen;

X_1 is

35 (1) $-COOR_1$, waarin R_1 is

(a) waterstof,

- (b) alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen,
 (c) cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen,
 (d) aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen,
 (e) fenyl,
 5 (f) fenyl, gesubstitueerd door 1,2 of 3 chlooratomen
 of alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen,
 (g) fenyl op de paraplaats gesubstitueerd door
 (i) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_{25}$
 (ii) $-\text{CO}-\text{R}_{26}$
 10 (iii) $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_{27}$
 (iv) $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$
 waarin R_{25} methyl, fenyl, aceetamidofenyl, benzamidofenyl of
 $-\text{NH}_2$ is, R_{26} hydroxy, methyl, fenyl, $-\text{NH}_2$ of methoxy is en R_{27}
 fen-yl of aceetamidofenyl is of een farmacologisch aanvaardbaar
 15 zout ervan wanneer R_1 waterstof is;
 (2) $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 (3) $-\text{COL}_4$, waarin L_4 is
 (a) amino met de formule $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ waarin R_{21} en R_{22}
 (i) waterstof,
 20 (ii) alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen,
 (iii) cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen,
 (iv) aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen,
 (v) fenyl,
 (vi) fenyl gesubstitueerd door 1,2 of 3 chloor-
 25 atomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxylgroepen,
 carboxylgroepen, alkoxycarbonylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen
 of nitrogroepen,
 (vii) carboxyalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
 (viii) carbamoylalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
 30 (ix) cyanoalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
 (x) acetylalkyl met 3 t/m 6 koolstofatomen,
 (xi) benzoylalkyl met 7 t/m 11 koolstofatomen,
 (xii) benzoylalkyl gesubstitueerd door 1,2 of 3
 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxyl-
 35 groepen, alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, carboxyl-
 groepen, alkoxycarbonylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen of

nitrogroepen,

(xiii) pyridyl,

(xiv) pyridyl, gesubstitueerd door 1,2 of 3

chlooratomen of alkyl- of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstof-
atomen,

(xv) pyridylalkyl met 6 t/m 9 koolstofatomen,

(xvi) pyridylalkyl gesubstitueerd door 1,2 of 3
chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxyl-
groepen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen,

(xvii) hydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,

(xviii) dihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,

(xix) trihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,

met verder dien verstande, dat ten hoogste één van de groepen
 R_{21} en R_{22} geen waterstof of alkyl is,

(b)

(i) pyrrolidino,

(ii) piperidino,

(iii) morfolino,

(iv) piperazino,

(v) hexamethyleenimino,

(vi) pyrrolino,

(vii) 3,4-didehydropiperidinyll of

(viii) pyrrolidino, piperidino,

morfolino, piperazino, hexamethyleenimino, pyrrolino of 3,4-
didehydropiperidinyll, gesubstitueerd door 1 of 2 alkylgroepen
met 1 t/m 12 koolstofatomen,

(c) carbonylamino met de formule $-NR_{23}COR_{21}$ waarin R_{23}
waterstof of alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen is en R_{21} boven
aangegeven betekenis heeft met uitzondering van waterstof,

(d) sulfonylamino met de formule $-NR_{23}SO_2R_{21}$ waarin
 R_{21} en R_{23} de in (c) aangegeven betekenis hebben, of

(4) $-CH_2NL_2L_3$ waarin

L_2 en L_3 waterstof of alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen voorstel-
len en al of niet gelijk zijn, of een farmacologisch aanvaard-
baar zuuradditiezout ervan, waarin X_1 $-CH_2NL_2L_3$ is.

2. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat X_1 is $-\text{CH}_2\text{OH}$.

3. 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-5,6-trans-didehydro-9-deoxy-9-methyleen-16,16-dimethyl-PGF₁, een prostaglandine-analogon volgens conclusie 2.

4. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat X_1 is $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$.

5. 2-Decarboxy-2-aminomethyl-5,6-trans-didehydro-9-deoxy-9-methyleen-16,16-dimethyl-PGF₂, een prostaglandine-analogon volgens conclusie 4.

6. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat X_1 is $-\text{COOR}_1$.

7. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat R_7 is fenyl, fenylalkyl of een gesubstitueerd derivaat daarvan.

8. 5,6-trans-Didehydro-9-deoxy-9-methyleen-17-fenyl-18,19,20-trinor-PGF₁, een prostaglandine-analogon volgens conclusie 7.

9. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat R_7 is fenoxo of gesubstitueerde fenoxo.

10. 5,6-trans-Didehydroxy-9-deoxy-9-methyleen-16-fenoxo-17,18,19,20-tetranor-PGF₁, een prostaglandine-analogon volgens conclusie 6.

11. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat R_7 is $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$.

12. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat m geen 3 is.

13. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat m is 3.

14. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat g 3 is.

15. Prostaglandine-analogon volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat Y_1 is $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

16. 5,6-trans-Didehydro-9-deoxy-9-methyleen-13,14-didehydro-PGF₁, een prostaglandine-analogon volgens conclusie 15.

17. Prostaglandine-analagon volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat Y_1 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

18. 5,6-trans-Didehydro-9-deoxy-9-methyleen-13,14-dihydro-PGF₁, een prostaglandine-analagon volgens conclusie 17.

5 19. Prostaglandine-analagon volgens conclusie 14,
met het kenmerk, dat Y_1 is trans-CH=CH-.

20. Prostaglandine-analagon volgens conclusie 20,
met het kenmerk, dat tenminste één van de groepen R_3 en R_4
 een fluoratoom voorstelt.

10 21. 5,6-trans-Didehydro-9-deoxy-9-methyleen-16,16-difluor-PGF₁, een prostaglandine-analagon volgens conclusie 21.

22. Prostaglandine-analagon volgens conclusie 20,
met het kenmerk, dat tenminste één van de groepen R_3 en R_4
 een methylgroep voorstelt.

15 23. 5,6-trans-Didehydro-9-deoxy-9-methyleen-16,16-dimethyl-PGF₁, een prostaglandine-analagon volgens conclusie 22.

24. 5,6-trans-Didehydro-9-deoxy-9-methyleen-16,16-dimethyl-PGF₁, methylester, een prostaglandine-analagon volgens conclusie 22.

20 25. Prostaglandine-analagon volgens conclusie 19,
met het kenmerk, dat de groepen R_3 en R_4 beide een waterstofatoom voorstellen.

26. Prostaglandine-analagon volgens conclusie 25,
met het kenmerk, dat de groep R_5 methyl is.

25 27. 5,6-trans-Didehydro-9-deoxy-9-methyleen-15-methyl-PGF₁, een prostaglandine-analagon volgens conclusie 26.

28. Prostaglandine-analagon volgens conclusie 27,
met het kenmerk, dat de groep R_5 een waterstofatoom voorstelt.

30 29. 5,6-trans-Didehydro-9-deoxy-9-methyleen-PGF₁, methylester, een prostaglandine-analagon volgens conclusie 28.

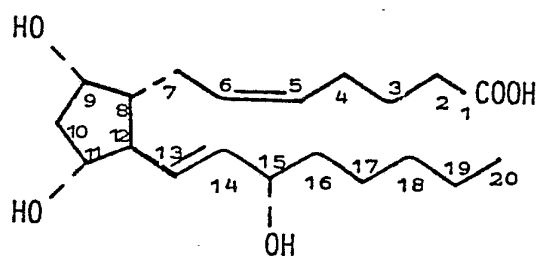
30. 5,6-trans-Didehydro-9-deoxy-9-methyleen-PGF₁, een prostaglandine-analagon volgens conclusie 28.

31. Farmaceutisch preparaat dat als werkzaam bestanddeel een 5,6-cis isomeer van een verbinding met de formule 5 bevat,
 35 met het kenmerk, dat tot 25% van het 5,6 isomeer in het preparaat is vervangen door een nagenoeg gelijke gewichtshoeveelheid van

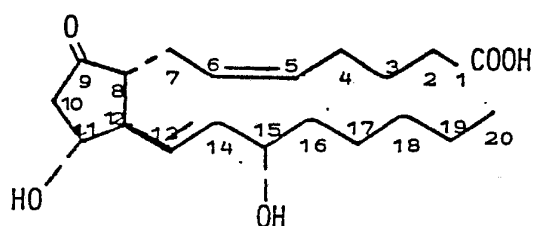
de verbinding met de formule 5.

32. Verbindingen, werkwijzen voor het bereiden daarvan en verbindingen verkrijgbaar daarmee zoals beschreven in de beschrijving en de voorbeelden.

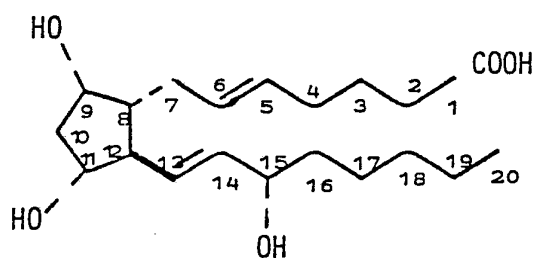
8002356



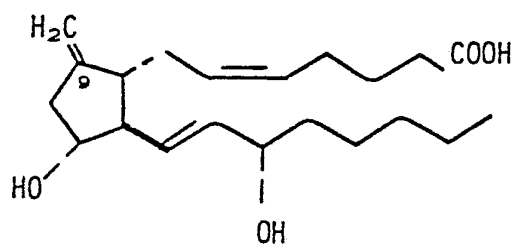
1



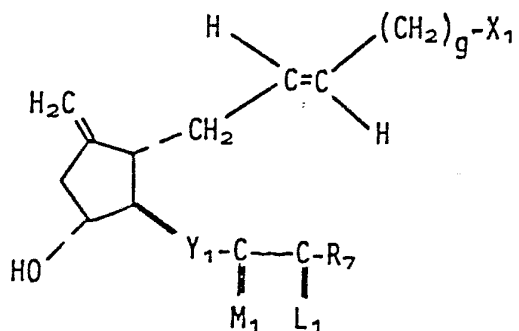
2



3



4



5

8002356