



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 138529**

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 C 177/00

(21) Patentsøknad nr. 4600/73

(22) Inngitt 03.12.73

(23) Løpedag 18.10.72

(62) Avdelt fra søknad nr. 3734/72

(41) Alment tilgjengelig fra 25.04.73  
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 12.06.78  
(30) Prioritet begjært 19.10.71, USA, nr. 190667

(54) Oppfinnelsens benevnelse Utgangsmaterialer for fremstilling av optisk aktive prostaglandin E-forbindelser.

(71)(73) Søker/Patenthaver THE UPJOHN COMPANY,  
301 Henrietta Street,  
Kalamazoo, Mi 49001,  
USA.

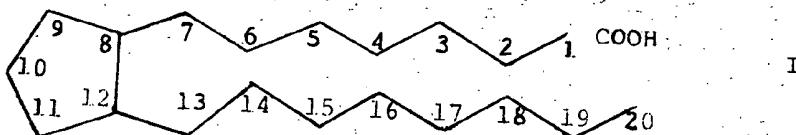
(72) Oppfinner ERNEST WARREN YANKEE,  
Portage, MI,  
USA.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

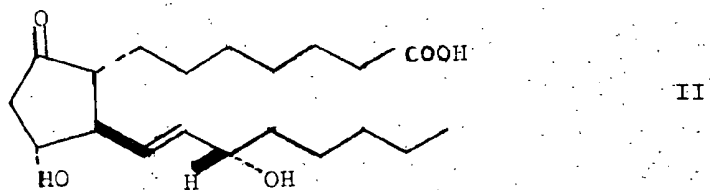
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår nye utgangsmaterialer som er nyttige ved fremstilling av prostaglandin E ("PGE")-forbindelser.

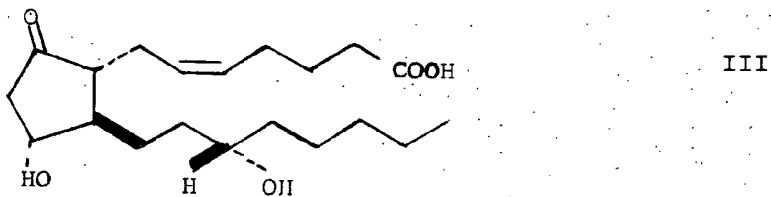
Prostansyre har følgende struktur og atomnummerering:



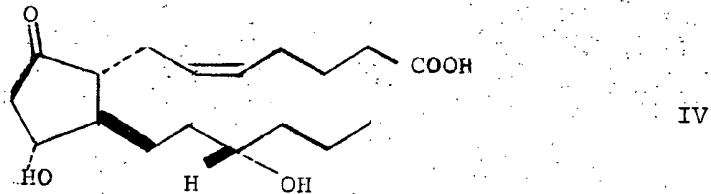
Forskjellige derivater av prostansyre er kjent innen faget. Disse kalles prostaglandiner. Se for eksempel Berstrom et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) og henvisninger der. For eksempel har prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) følgende struktur:



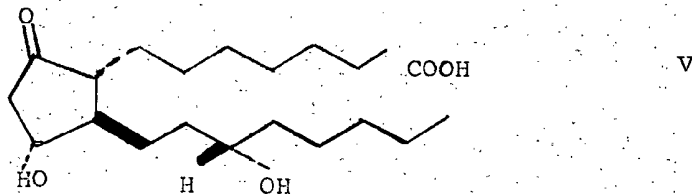
Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) har følgende struktur:



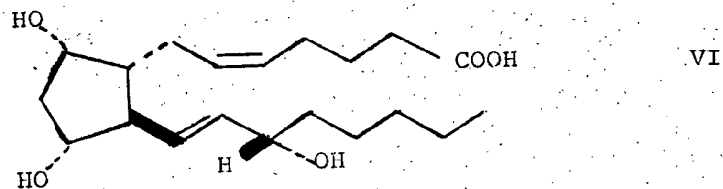
Prostaglandin E<sub>3</sub> (PGE<sub>3</sub>) har følgende struktur:



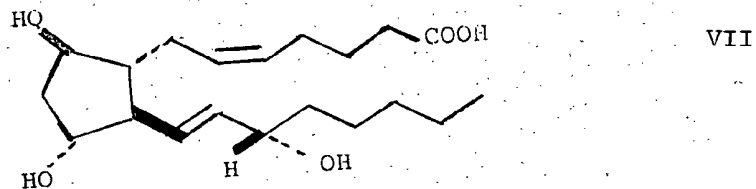
Dihydroprostaglandin E<sub>1</sub> (dihydro-PGE<sub>1</sub>) har følgende struktur:



Prostaglandiner med en sekundær alfa eller beta-hydroxyl-gruppe istedenfor oxogruppen i ringen i prostaglandin E er kjent. Disse kalles prostaglandin F. For eksempel har prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) følgende struktur:



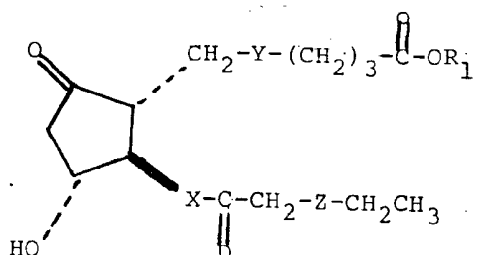
Prostaglandin F<sub>2β</sub> (PGF<sub>2β</sub>) har følgende struktur:



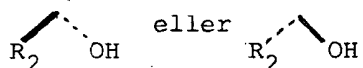
Prostaglandin F<sub>α</sub> og F<sub>β</sub> tilsvarende PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>3</sub> og dihydro-PGE<sub>1</sub> er også kjent.

I formlene II og VII angir stiptet linje til cyclopentanringen at substituentene foreligger i alfa-konfigurasjon, dvs. under cyclopentanringens plan. Heltrukne linjer til cyclopentanringen angir at substituentene foreligger i beta-konfigurasjon, dvs. over cyclopentanringens plan. Hydroxylgruppen i sidekjedens C-15 i formlene II til VII er i S-konfigurasjon. Se Nature, 212, 38 (1966) for nærmere diskusjon av prostaglandinenes stereokjemi. Detaljert beskrivelse av de forskjellige prostaglandiner og deres terapeutiske aktivitet er ennvidere beskrevet i norsk utlegnings-skrift nr. 138024.

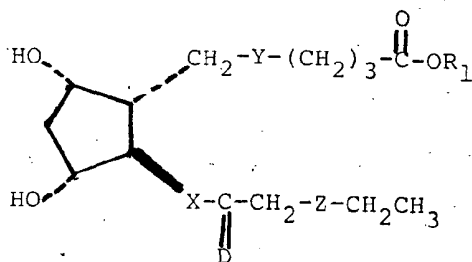
Foreliggende oppfinnelse angår utgangsmaterialer for fremstilling av optisk aktive prostaglandin E-forbindelser av formelen



IX

og speilbildet av denne formel, eller en racemisk forbindelse derav, hvor (a) X er *trans*-CH=CH- eller -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, og Y og Z begge er -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, eller hvor (b) X er *trans*-CH=CH-, Y er *cis*-CH=CH- og Z er -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- eller *cis*-CH=CH-, hvor D er 

hvor R<sub>2</sub> er methyl eller ethyl, og hvor R<sub>1</sub> er hydrogen eller alkyl med 1 - 8 carbonatomer, hvilke utgangsmaterialer er kjennetegnet ved at de er optisk aktive forbindelser av formelen



VIII

eller speilbildet av denne formel og racemiske blandinger derav, hvor D, R<sub>1</sub>, X, Y og Z er som ovenfor angitt.

138529

4

Omdannelsen av foreliggende utgangsmaterialer til de optisk aktive prostaglandin E-forbindelser er beskrevet i norsk utlegnings-skrift nr. 138024.

De nye utgangsmaterialer kan fremstilles etter følgende reaksjonsrekke:



Oppfinnelsen vil bli nærmere forklart ved de etterfølgende eksempler.

Alle temperaturer er i grader Celcius.

Infrarød absorpsjonsspektra ble tatt på en Perkin-Elmer modell 421 infrarød spektrofotometer. Ufortynnede (rene) prøver av væskene og oljene ble benyttet. Mineralolje (Nujol) oppslemninger av de faste materialer ble benyttet.

NMR spektra ble tatt på en "Varian A-60" spektrofotometer med tetramethylsilan som standard og ved bruk av løsningsmidler som senere angitt. Massespektra ble tatt på en "Atlas CH-4" massespektrometer med en TO-4 kilde (ioniseringsspenning 70 ev.) "saltvann" angir en vandig mettet natriumkloridløsning.

Eksempel 1 15-methyl-PGF<sub>1α</sub> og 15-methyl-15(R)-PGF<sub>1α</sub>

0,55 ml av en 3 molar diethyletherløsning av methylmagnesiumbromid ble dråpevis tilsatt til en omrørt løsning av 850 mg tris-(trimethylsilyl)-derivatet av 15-oxo-PGF<sub>1α</sub> i 25 ml diethylether ved 25°C. Blandingen ble omrørt i 30 min ved 25°C, hvorefter ytterligere 0,2 ml av methylmagnesiumbromidløsning ble tilsatt og omrøringen ble fortsatt i ytterligere 30 min. Den resulterende reaksjonsblanding ble overhelt i 75 ml mettet vandig ammoniakkloridløsning ved 0°C. Etter omrøring i flere minutter, ble blandingen ekstrahert gjentatte ganger med diethylether. De kombinerte diethyletherekstrakter ble vasket med saltvann og deretter tørket med vannfritt natriumsulfat. Fordampning av diethyletheren ga 910 mg av en gul olje som ble løst i 45 ml ethanol. Denne løsning ble fortynnet med 30 ml vann, og blandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C. Ethanolen i den resulterende løsning ble fordampet ved redusert trykk, og det vandige residuum ble mettet med natriumklorid og deretter ekstrahert med ethylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltvann, tørket med vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk, hvorved det ble erholdt 640 mg av en blanding av 15-methyl-PGF<sub>1α</sub> og 15-methyl-15(R)-PGF<sub>1α</sub>, infrarød absorpsjon ved 3280, 2600 og 1710 cm<sup>-1</sup>.

Blandingen av 15-methyl-PGF<sub>1α</sub> og 15-methyl-15(R)-PGF<sub>1α</sub> ble løst i 50 ml diethylether og kjølt til 0°C. Overskudd av diazomethan oppløst i diethylether ble deretter tilsatt, og blandingen opprettholdt i 5 min ved 0°C, og deretter i 5 min ved 25°C. Løs-

ningen ble konsentrert i en strøm av nitrogen, og residuet ble kromatografert på 550 g nøytral silica, eluert med 75% ethylacetat i "Skellysolve B". Fordampning av eluatfraksjonene ga henholdsvis 127 mg 15-methyl-15(R)-PGF<sub>1α</sub>-methylester, 150 mg av en blanding av 15-methyl-15(R)-PGF<sub>1α</sub>-methylester og 15-methyl-PGF<sub>1α</sub>-methylester og 229 mg 15-methyl-PGF<sub>1α</sub>-methylester. Den sistnevnte krystalliserte ved henstand, sm.p. 72 - 75°C, massespektralmolekylær-ionestopper ved 366, 348, 317, 313 og 294.

Vandig kaliumhydroxydløsning (45% 0,9 ml) ble tilsatt til en løsning av 228 mg 15-methyl-PGF<sub>1α</sub>-methylester i en blanding av 6,8 ml metanol og 2,2 ml vann under nitrogenatmosfære. Den resulterende løsning ble omrørt i 2 timer ved 25°C, og ble deretter overhelt i flere volumdeler vann. Den vandige blanding ble ekstrahert med ethylacetat, surgjort med 3 N saltsyre, mettet med natriumklorid og ble deretter ekstrahert gjentatte ganger med ethylacetat. Ethylacetatekstraktene ble kombinert, vasket henholdsvis med vann og saltvann, tørket med vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Det krystallinske residuum ble omkrystallisert fra en blanding av ethylacetat og "Skellysolve B" og ga 15-methyl-PGF<sub>1α</sub> med smeltepunkt 81 - 83°C. Infrarød absorpsjon ved 3410, 3300, 2650, 1705, 1305, 1290, 1275, 1255, 1220, 1195, 1125, 1075, 980 og 915 cm<sup>-1</sup>, NMR-topper (dimethylformamid) ved 5,5 og 4,4 - 3,6 (multiplett) δ, massespektral-molekylærionestopper ved 643, 587 og 568.

Ved å følge den beskrevne fremgangsmåte, ble 15-methyl-15(R)-PGF<sub>1α</sub>-methylester forsåpet til 15-methyl-15(R)-PGF<sub>1α</sub>, infrarød absorpsjon ved 3380, 2650, 1710, 1460, 1410, 1375, 1275, 1200, 1075, 1040 og 975 cm<sup>-1</sup>, NMR-topper (dimethylformamid) ved 5,50 og 4,40 - 3,60 (multiplett) δ, massespektralmolekylær-ionestopper ved 352, 334, 316 og 263.

#### Eksempel 2 15-methyl-PGF<sub>2α</sub> og 5-methyl-15(R)-PGF<sub>2α</sub>

Ved å følge den i eksempel 1 angitte fremgangsmåte ble 500 mg tris-(trimethylsilyl)-derivatet av 15-oxo-PGF<sub>2α</sub> overført først til en blanding av 15-methyl-PGF<sub>2α</sub> og 15-methyl-15(R)-PGF<sub>2α</sub>, og deretter til den tilsvarende blanding av methylestere. 520 mg av denne methylesterblanding ble kromatografert på 500 g nøytral silicagel (Merck), eluert henholdsvis med 2 liter 20%, 6 liter 40% og 8 liter 50% ethylacetat i "Skellysolve B". De tilsvarende eluater fra kolonnen ble kastet. Elueringen ble fortsatt henholdsvis med

gradienter på 4 liter 50% og 4 liter 60% ethylacetat i "Skellysolve B", og 5 liter 60% og 5 liter 75% ethylacetat i "Skellysolve B", og deretter med 4 liter 75% ethylacetat i "Skellysolve B", idet de tilsvarende eluater ble oppsamlet i 500 ml fraksjoner. Elueringen ble ytterligere fortsatt med henholdsvis 5 liter 75% ethylacetat i "Skellysolve B" og med 6 liter 100% ethylacetat, idet de tilsvarende eluater ble oppsamlet i 200 ml fraksjoner. Eluatfraksjonene 29 - 35 ble kombinert og fordampet, hvorved det ble erholdt 109 mg 15-methyl-15(R)-PGF<sub>2α</sub>-methylester. Eluatfraksjonene 39 - 67 ble kombinert og fordampet, hvorved det ble erholdt 155 mg 15-methyl-PGF<sub>2α</sub>-methylester.

Ved å følge den i eksempel 1 angitte fremgangsmåte, ble 15-methyl-PGF<sub>2α</sub>-methylester forsåpet til 15-methyl-PGF<sub>2α</sub>, infrarød absorpsjon ved 3260, 2600, 1700, 1365, 1235, 1040, 1040 og 970 cm<sup>-1</sup>; NMR-topper (deuterokloroform) ved 5,82, 5,64 - 5,15 (multiplet) og 4,2 - 3,8 δ, massespektralmolekylær-ionetopper ved 350, 332 og 314.

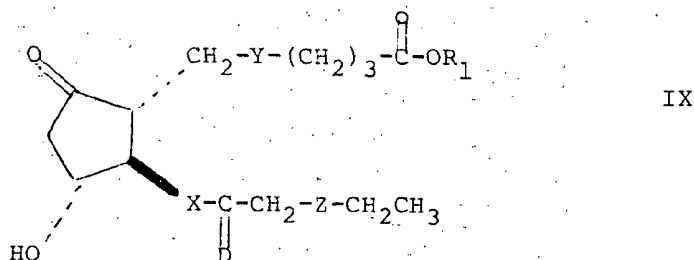
Ved likeledes å følge den i eksempel 1 angitte fremgangsmåte, ble 15-methyl-15(R)-PGF<sub>2α</sub>-methylester forsåpet til 15-methyl-15(R)-PGF<sub>2α</sub>, infrarød absorpsjon ved 3250, 2600, 1710, 1235, 1040 og 970 cm<sup>-1</sup>, NMR (-topper (deuterokloroform) ved 6,15 (singlet), 4,2-3,8 (multiplet) og 0,90 (triplet) δ).

### Eksempel 3 15-methyl-PGF<sub>3α</sub> og 15-methyl-15(R)-PGF<sub>3α</sub>

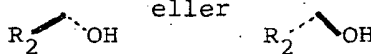
Ved å følge den i eksempel 1 angitte fremgangsmåte, ble tris-(trimethylsilyl)-derivatet av 15-oxo-PGF<sub>3α</sub> omsatt med methylmagnesiumbromid, og produktet ble hydrolysert til en blanding av 15-methyl-PGF<sub>3α</sub> og 15-methyl-15(R)-PGF<sub>3α</sub>. Denne blanding ble omdannet til den tilsvarende blanding av methylestere som ble separert ved kromatografi og forsåpet til 15-methyl-PGF<sub>3α</sub> og 15-methyl-15(R)-PGF<sub>3α</sub> som beskrevet i eksempel 1.

P a t e n t k r a v

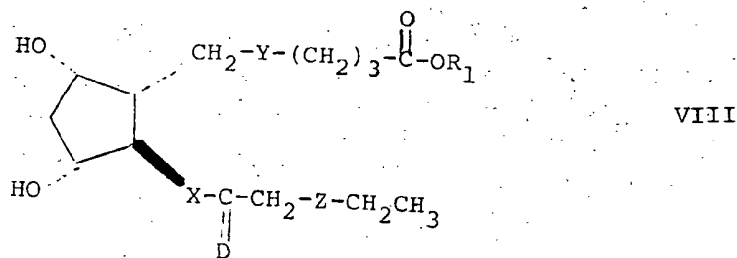
Utgangsmaterialer for fremstilling av optisk aktive pro-  
staglandin E-forbindelser av formelen:



og speilbildet av denne formel, eller en racemisk forbindelse der-  
av, hvor (a) X er trans-CH=CH- eller -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, og Y og Z begge er  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, eller hvor (b) X er trans-CH=CH-, Y er cis-CH=CH- og Z  
er -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- eller cis-CH=CH-, hvor D er



hvor R<sub>2</sub> er methyl eller ethyl, og hvor R<sub>1</sub> er hydrogen eller alkyl  
med 1 - 8 carbonatomer, k a r a k t e r i s e r t ved at de er  
optisk aktive forbindelser av formelen:



eller speilbildet av denne formel og racemiske blandinger derav,  
hvor D, R<sub>1</sub>, X, Y og Z er som ovenfor angitt.