



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134297

(51) Int. Cl.² C 07 C 177/00

(21) Patentsøknad nr. 771/72

(22) Inngitt 10.03.72

(23) Løpedag 10.03.72

(41) Alment tilgjengelig fra 12.09.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 08.06.76

(30) Prioritet begjært . 11.03.71, USA, nr. 123388

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive prostaglandinderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver THE UPJOHN COMPANY, (a Corporation of Delaware),
301 Henrietta Street,
Kalamazoo, Mich. 49001,
USA.

(72) Oppfinner JOHN EDWARD PIKE, Kalamazoo, Mich.,
WILLIAM PAUL SCHNEIDER, Kalamazoo, Mich.,
USA.

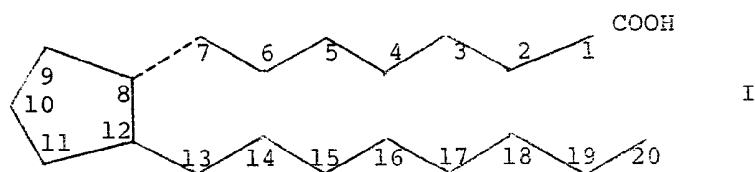
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 127862

134297

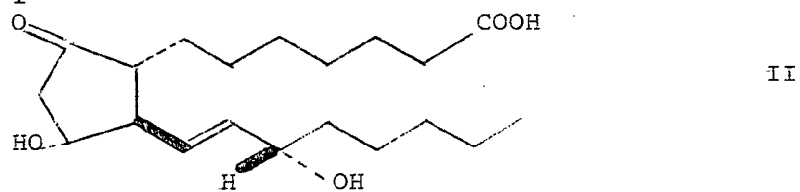
Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye analoger av prostaglandin $F_{1\beta}$, dvs. $PGF_{1\beta}$.

Prostaglandin F_1 er et derivat av prostansyre som har følgende struktur og atomnummerering:

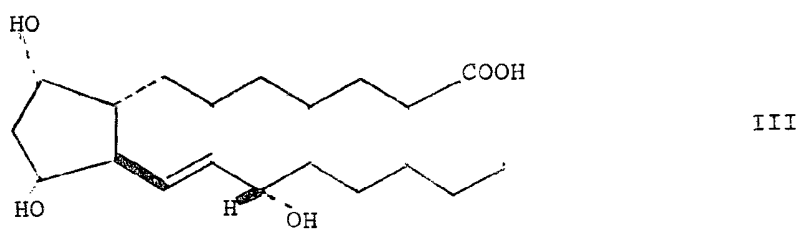


Et systematisk navn for prostansyre er 7-[(2 β -octyl)-cyclopent-1 α -yl]-heptansyre.

PGE_1 har følgende struktur:



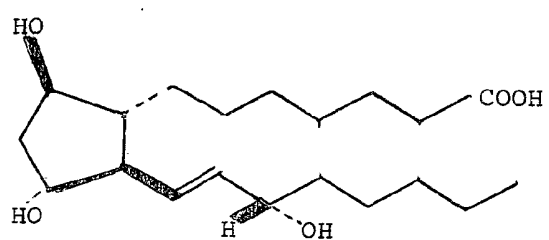
$PGE_{1\alpha}$ har følgende struktur:



134297

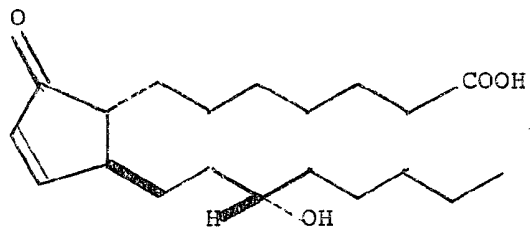
2

$\text{PGE}_{1\beta}$ har følgende struktur:



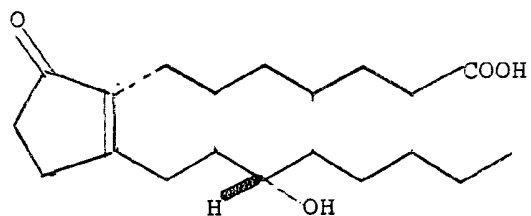
IV

PGA_1 har følgende struktur:



V

PGB_1 har følgende struktur:



VI

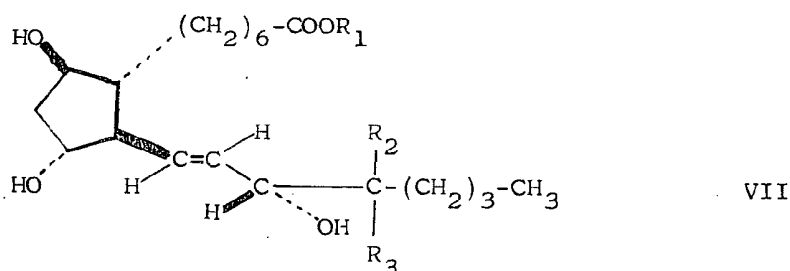
De ovenfor angitte prostaglandinformler har hver flere asymmetriske sentra. Hver formel representerer den spesielt optisk aktive form av det prostaglandin som erholdes fra bestemte pattedyr-vev, f.eks. blærekjertler fra får, svinelunge, sædplasma fra menneske, eller ved reduksjon eller dehydrering av et således erholdt prostaglandin. Se f.eks. Bergstrom et al., Pharmacol, Rev. 20, 1 (1968) og henvisninger der. Speilbilde av hver formel representerer et molekyl av enantiomeren av dette prostaglandin. Den racemisek form til prostaglandinet består av likt antall av de to typer molekyler, én representert ved en av de ovenfor angitte form-ler og den annen angitt ved speilbildet av denne formel. Således er begge formler nødvendige for å definere et racemisk prostaglan-din. Se 212, 38 (1966) for nærmere diskusjon av prostaglandinenes stereokjemi.

I formlene I, II, III, IV, V og VI såvel som i de senere angitte formler, angir stiplet linje til cyclopentanringen at sub-stituentene foreligger i α -konfigurasjon, dvs. under cyclopentan-ringens plan. Heltrukne linjer til cyclopentanringen angir substi-tuenter i β -konfigurasjon, dvs. over cyclopentanringens plan. Hydroxylgruppen i sidekjedens C-15 i formlene II - VI er i S (α)-konfigurasjon.

134297

4

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive prostaglandinderivater av generell formel:



eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav, hvor R_1 er hydrogen, alkyl med fra 1 til 8 carbonatomer, R_2 er hydrogen, methyl eller ethyl, og R_3 er methyl eller ethyl, og/eller farmakologisk akseptable salter derav.

De nye prostansyreanaloger som fremstilles ifølge denne oppfinnelse har én eller to alkylsubstituenten ved C-16, dvs. det carbonatom som er forbundet med det hydroxyl-substituerte C-15 carbonatom. Således kan de nye prostansyreanaloger for letthets skyld angis som 16-methyl-prostaglandiner, 16-ethyl-prostaglandiner, 16,16-dimethyl-prostaglandiner, 16,16-diethyl-prostaglandiner eller 16-methyl-16-ethyl-prostaglandineer, f.eks. 16,16-dimethyl-PGF_{1β}. I det efterfølgende betegnes foreliggende fremgangsmåteprodukter som 16-alkyl-PGF_{1β}.

Eksempler på alkyl med fra 1 til 8 carbonatomer for substituenten R_1 er methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl og isomere former av disse.

Som i tilfellet med formlene II - VI, er formel VII beregnet på å representere optisk aktive prostansyreanaloger med den samme absolute konfigurasjon som PGE₁ erholdt fra pattedyrvev. De nye prostansyrederivater innbefatter også de tilsvarende racemiske forbindelser. Formel VII plus dens speilbilde er nødvendig i kombinasjon for å beskrive en racemisk forbindelse. For letthets skyld herefter anvendes ordet "racemisk" foran navnet på et av de nye prostansyrederivater for å angi en racemisk forbindelse

angitt ved kombinasjonen av den passende formel VII og speilbildet av denne form. Når ordet "racemisk" ikke foreligger foran forbindelsens navn, er dette for å angi en optisk aktiv forbindelse angitt bare ved den passende formel VII og med den absolutte konfigurasjon som PGE_1 erholdt fra dyrevev.

PGE_1 , $\text{PGF}_{1\alpha}$, $\text{PGF}_{1\beta}$, PGA_1 og PGB_1 og deres estere og farmakologisk akseptable salter er uhyre kraftige til å frembringe forskjellige biologiske responser. Av denne grunn er disse forbindelser nyttige til farmakologiske formål. Se f.eks. Bergstrom et al, Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) og henvisninger der.

De nye forbindelser av formel VII utviser en høy aktivitet ved inhibering av mavesaftsekresjon. Inhibering av mavesaftsekresjon i hunder ble observert ved å følge den prosedyre som er beskrevet i "Inhibition of Gastric Secretion by Prostaglandins" av Robert et al. i The American Journal of Digestive Diseases, New Series Vol. 12, Nr. 10, oktober 1967, og administrere 16,16-dimethyl- $\text{PGF}_{1\beta}$ eller $\text{PGF}_{1\beta}$ intravenöst i en dosering av 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Resultatene viser at 16,16-dimethyl- $\text{PGF}_{1\beta}$ er ca. 25 ganger mer effektiv enn $\text{PGF}_{1\beta}$ som inhibitor av mavesaftsekresjon i hunder ved det anvendte doseringsnivå.

<u>Forbindelse</u>	<u>Forandring %</u>
16,16-dimethyl- $\text{PGF}_{1\beta}$	- 77
$\text{PGF}_{1\beta}$	- 3

% forandring som angitt i tabellen er beregnet fra det volum mavesaftsekresjon pr. tidsenhet som erholdes efter behandling med den angitte forbindelse, sammenlignet med sekresjonen før administrering av forbindelsen. Således angir -77 % at mavesaftsekresjonen inhiberes 77 %.

16-alkyl og 16,16-dialkyl $\text{PGF}_{1\beta}$ -forbindelsene som omfattes av formel VII benyttes i fri syreform, i esterform eller i farmakologisk akseptable saltformer. Når esterformen benyttes, kan esteren være en hvilken som helst av de innen den ovenfor angitte definisjon av R_1 . Imidlertid foretrekkes der at esteren er alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer. Av disse foretrekkes alkyl, methyl og ethyl for optimal absorpsjon av forbindelsen av kroppen eller det dyriske system.

Farmakologisk akseptable salter er slike med farmakologisk akseptable metallkationer, ammonium, aminkationer eller kvartære ammoniumkationer.

Spesielt foretrukne metallkationer er de som avledes fra alkalimetaller, f.eks. lithium, natrium og kalium, og fra jordalkalimetaller, f.eks. magnesium og kalsium, selv om kationiske former av andre metaller, f.eks. aluminium, zink og jern også er anvendbare.

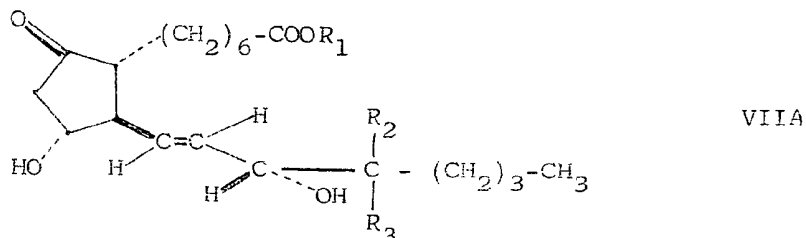
Farmakologisk akseptable aminkationer er de som er avledet fra primære, sekundære eller tertiære aminer. Eksempler på egnede aminer er methylamin, dimethylamin, trimethylamin, ethylamin, dibutylamin, triisopropylamin, N-methylhexylamin, cyclopentylamin, dicyclohexylamin, benzylamin, dibenzylamin, α -fenylethylamin, β -fenylethylamin, ethylendiamin, diethylentriamin og lignende alifatisk, cycloalifatiske og aralifatiske aminer inneholdende opp til 18 carbonatomer såvel som heterocykliske aminer, f.eks. piperidin, mofolin, pyrrolidin, piperazin og lavere alkylderivater derav, f.eks. 1-methylpiperidin, 4-ethylmofolin, 1-isopropylpyrrolidin, 2-methylpyrrolidin, 1,4-dimethylpiperazin, 2-methylpiperidin og lignende såvel som aminer inneholdende vann-løsende eller hydrofile grupper, f.eks. mono-, di- og triethanolamin, ethyldiethanolamin, N-butylethanolamin, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-ethyl-1,3-propanediol, 2-amin-2-methyl-1-propanol, tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, N-fenylethanolamin, N-(p-tert.-amylfenyl)-diethanolamin, galactamin, N-methyl-glucamin, N-methylglycosamin, efedrin, fenylefrin, epinefrin, procain og lignende.

Eksempler på egnede farmakologiske akseptable kvartære ammoniumkationer er tetramethylammonium, tetraethylammonium, benzyltrimethylammonium, fenyltriethylammonium og lignende.

Som tidligere angitt administreres forbindelsene av formel VII på forskjellige måter for forskjellige formål, f.eks. intravenøst, intramuskulært, subcutant, oralt, intravaginalt, rectalt, bucalt, sublingalt, topisk og i form av sterile implantasjoner for forlenget virkning.

Ved intravenøs injeksjon eller infusjon foretrekkes sterile vandige isotoniske oppløsninger. For dette formål foretrekkes der på grunn av forhøyet vannoppløselighet at R_1 i forbindelsen av formel VII er hydrogen eller et farmakologisk akseptabelt kation. Ved subcutan eller intramuskulær injeksjon benyttes sterile oppløsninger eller suspensjoner av syren, saltet eller esteren i vandig eller ikke-vandig medium. Tabletter, kapsler og flytende preparater slik som siruper, eleksirer og enkle oppløsninger med de vanlige farmasøytiske bærere benyttes for oral sublingual administrering. For rectal eller vaginal administrering anvendes stikkpiller fremstillet efter kjente metoder. For vevimplantasjoner anvendes en steril tablett eller silicongummikapsler eller andre anordninger inneholdende eller impregnert med den forbindelse som benyttes.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at en forbindelse av formelen:

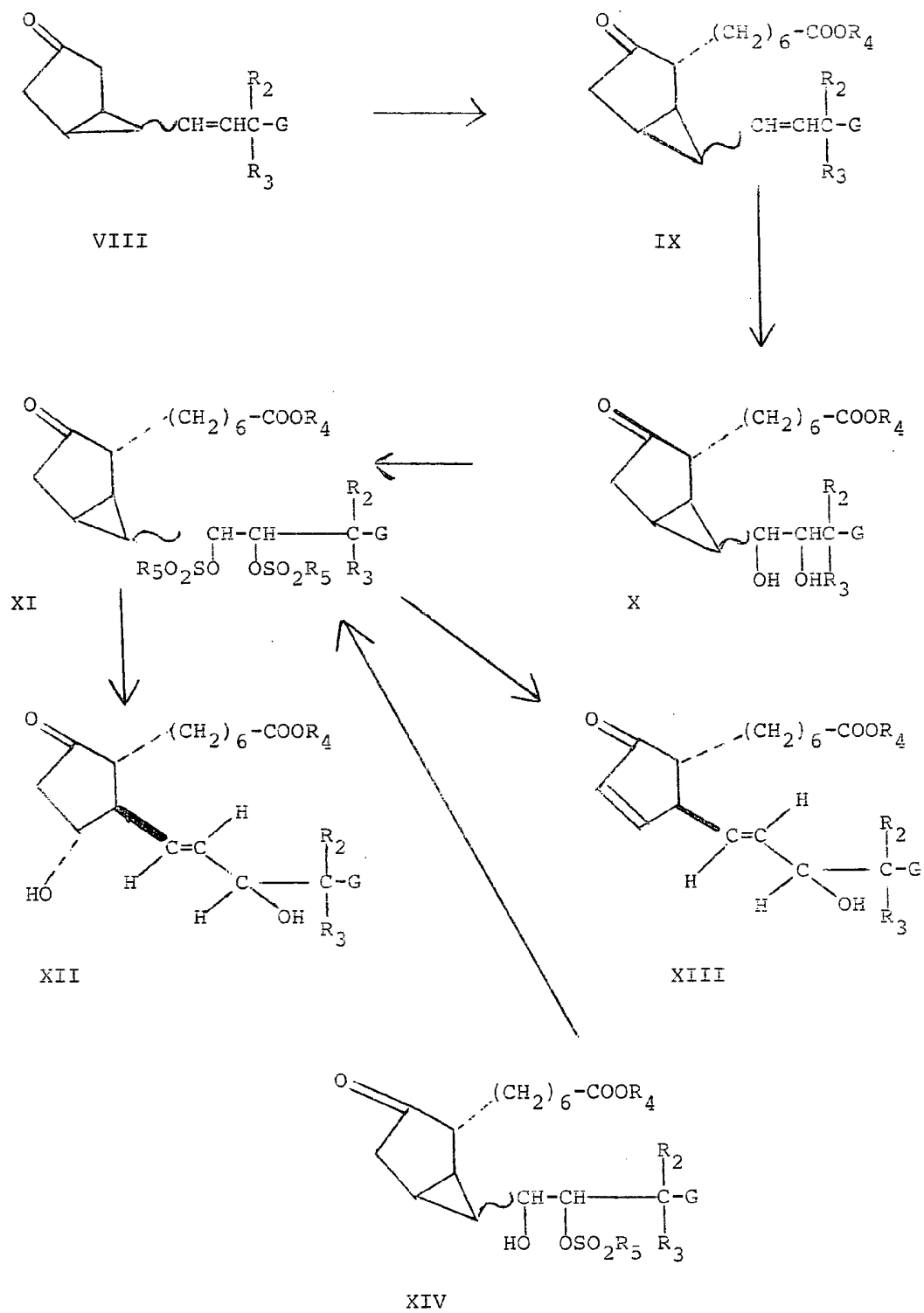


eller speilbildet av denne formel, eller en racemisk blanding derav, hvor R_1 , R_2 og R_3 er som ovenfor angitt, omsettes med et carbonyl-reduseringsmiddel som ikke forandrer ester, syre eller ethyleniske deler, og at 9-beta-hydroxyisomeren separeres, og om ønsket, at en erholdt forbindelse av formel VII overføres til et farmakologisk akseptabelt salt.

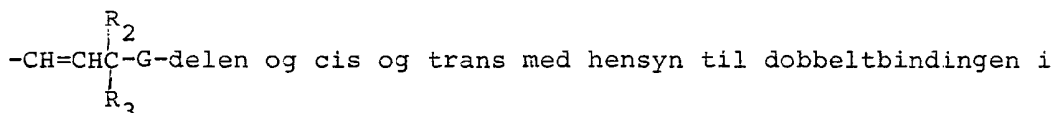
Disse carbonyl-ringreduksjoner utføres ved kjente metoder innen faget for carbonylringreduksjoner av kjente prostansyrederivater. Se f.eks. Bergstrom et al., Arkiv Kemi 19, 563, (1963), Acta Chem. Scand. 16, 969 (1962) og britisk patentskrift nr. 1.097.533. Et hvilket som helst reduksjonsmiddel kan anvendes som ikke reagerer med carbon-carbondobbeltbindingene eller estergruppene. Foretrukne reagenser er lithium-(tri-tert.-butyl-oxyaliminiumhydrid, metallborhydrid, spesielt natrium, kalium

og zinkborhydrid og metalltrialkoxymorhydrid, f.eks. natrium-trimethoxymorhydrid. Blandingene av alfa- og beta-hydroxy-reduksjonsprodukter separeres i de individuelle alfa- og beta-isomerer ved kjente metoder innen faget for separering av analoge par av kjente prostansyrederivater. Se f.eks. Bergstrom et al., omtalt ovenfor, Granstrom et al., J. Biol. Chem. 240, 457 (1965) og Green et al., J. Lipid Research 5, 117 (1964). Spesielt foretrukne separasjonsmetoder er fordelingskromatografiske fremgangsmåter, både normal og reversert fase, preparativ tynnskiktskromatografi og motströms distribusjonsmetoder.

De nye 16-alkyl og 16,16-dialkyl-PGE₁-syrer og estrene av formel VIIA fremstilles ved en rekke overføringer som er vist i plansje 1 hvor formlene VIII, IX, X, XI og XII innbefatter optisk aktive forbindelser som vist og racemiske forbindelser av disse formler og speilbildet av disse. I planse 1 er G - (CH₂)₃-CH₃, R₂ og R₃ hydrogen, methyl eller ethyl, med det forbehold at minst én av R₂ og R₃ ikke er hydrogen, R₄ er alkyl med fra 1 til 8 carbonatomer, R₅ er alkyl med fra 1 til 5 carbonatomer, og ~ angir binding til cyclopropanringen i exo- eller endo-konfigurasjon.

Plansje 1

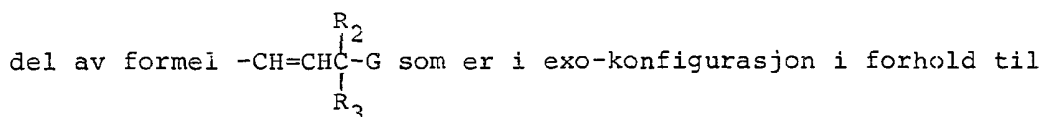
Bicyclo-ketonreaktanten i formel VIII i plansje 1 foreligger i fire isomere former, exo og endo med hensyn til binding av



samme del. Hver av disse fire isomere, separat eller i forskjellige blandinger derav, benyttes som reaktanter ifølggedenne oppfinnelse ved fremstilling av hovedsakelig de samme sluttproduktblandinger av type PGE eller PGA.

Fremgangsmåten ved fremstilling av enten exo eller endo-konfigurasjonen av bicyclo-ketonet av formel VIII er kjent innen faget, se belgisk patent nr. 702 477, trykket i Farmdoc Complete Specifications, Book 714, Nr. 30 905, side 313, mars 12, 1968. Se vesttysk utlegningsskrift nr. 1 937 912 trykket i Farmdoc Complete Specifications, Book nr. 14, Nr. 6869 R, Week R₅, 18. mars 1970.

Kort omtalt er den reaksjonsrekke som er angitt i belgisk patentskrift nr. 702 477, og som fører frem til exo-keton av formel VIII som følger: Hydroxylgruppen i 3-cyclopentenol beskyttes, f.eks. med en tetrahydropyranylgruppe. Deretter tilsettes en diazo-eddiksyreester til dobbeltbindingen under dannelse av en exo-endo-blanding av et bicyclo-[3,1,0]-hexan substituert ved 3- med den beskyttede hydroxylgruppe og ved 6 med en forestret carboxylgruppe. Exo-endo-blandingen behandles med en base for å isomerisere endo-isomeren i blandingen til mer av exo-isomeren. Deretter overføres carboxylatestergruppen ved 6 til en aldehydgruppe. Deretter overføres aldehydgruppen ved Wittig-reaksjonen, i dette tilfelle til en



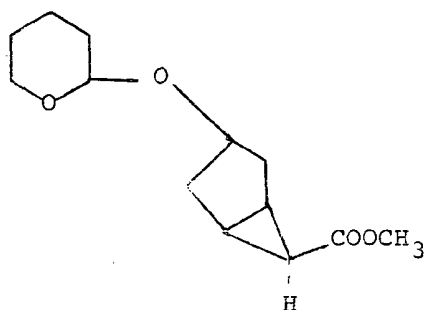
bicyclo-ringstrukturen. Deretter fjernes den beskyttende gruppe under dannelse av 3-hydroxygruppen som deretter oxyderes, f.eks. av Jones-reagenset, dvs. kromsyre (se J. Chem. Soc. 39 (1946), under dannelse av exo-ketonet av formel VIII.

Separasjon av cis-exo- og trans-exoisomerene av formel VIII er beskrevet i belgisk patentskrift nr. 702 477.

Imidlertid er denne separasjon ikke vanligvis nødvendig siden cis-transblandingen er nyttig som reaktant i neste fremgangsmåte-trinn.

I den fremgangsmåte som beskrives i belgisk patentskrift

nr. 702 477 for fremstilling av exoformen av bicyclo-keton av formel VIII, benyttes som mellomprodukt exoformen av et bicyclo-[3.1.0]-hexan substituert ved 3 med en beskyttet hydroxylgruppe, f.eks. tetrahydropyranyloxy, og ved 6 med en foresatt carboxylgruppe. Når den tilsvarende endo-forbindelse benyttes i stedet for dette exo-mellomprodukt, leder fremgangsmåten ifølge tysk utlegningsskrift nr. 1 937 912 til endo-formen av bicycloketon av formel VIII. Denne endo-forbindelse har formelen:



XV

Forbindelse XV fremstilles ved å omsette endo-bicyclo-[3.1.0]-hex-2-en-6-carboxysyre-methylester med diboran i en blanding av tetrahydrofuran og diethylether, en omsetning som er allminnelig kjent innen faget, under dannelse av endo-bicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ol-6-carboxylsyre-methylester som deretter omsettes med dihydropyran i nærvær av en katalytisk mengde POCl_3 under dannelse av den ønskede forbindelse. Denne benyttes deretter som beskrevet i nevnte utlegningsskrift nr. 1 937 912 under dannelse av endo-formen av bicyclo-keton av formel VIII.

Som for exo-forbindelsen av formel VIII, danner den ovenfor angitte fremgangsmåte en blanding av endo-cis- og endo-trans-forbindelser. Disse separeres som beskrevet for separasjon av exo-cis og exo-trans-av forbindelser av formel VIII, men denne separasjon er vanligvis ikke nødvendig siden cis-trans-blandingen er nyttig som reaktant i neste fremgangsmåte-trinn.

I de fremgangsmåter som er beskrevet i det angitte belgiske patent og det tyske utlegningsskrift er visse organiske halogenider, f.eks. klorider og bromider nødvendige for å fremstille Wittig-reagenser som benyttes for å danne den generiske del $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{G}$ av bicyclo-ketonet av formel VIII. Disse organiske klorider og bromider, $\text{G}-\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{CH}_2-\text{Cl}$ og $\text{G}-\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{CH}_2-\text{Br}$ er kjent innen faget eller kan fremstilles etter kjente fremgangsmåter. Disse halogenider er ikke tilgjengelige og fremstilles

ved å omsette den tilsvarende primære alkohol $G-C(R_2)(R_3)-CH_2OH$ med PCl_3 , PBr_3 eller et hvilket som helst av de andre halogenerende midler som er nyttige for dette formål. Følgelig kan det anvendes 1-brom-2-methylhexan, 1-brom-2,2-dimethylhexan, 3-(brommethyl)-heptan, 3-(brommethyl)-3-ethylheptan og 3-(brommethyl)-3-methylheptan eller de tilsvarende klor-forbindelser når det ønskede produkt er henholdsvis 16-methyl-PGE₁, 16,16-dimethyl-PGE₁, 16-ethyl-PGE₁, 16,16-diethyl-PGE₁ og 16-ethyl-16-methyl-PGE₁.

Ifølge plansje 1 overføres bicycloolefinet av formel VIII til forbindelsen av formel IX ved alkylering med et alkyleringsmiddel av formel $Hal-(CH_2)_6-COOR_4$, hvor R_4 er som tidligere angitt og Hal er klor, brom eller jod. En hvilken som helst alkyleringsmetode som er kjent innen faget for å være nyttig ved alkylering av cykliske ketoner med alkylhalogenider og halogenalkanestere kan benyttes for overføringene av VIII til IX. Se f.eks. det ovenfor angitte belgiske patentskrift nr. 702 477 for fremgangsmåter som er anvendbare her og som benyttes for å utføre tilsvarende alkyleringer.

Ved disse alkyleringer foretrekkes det at Hal er brom eller jod. Et hvilket som helst av de vanlige alkyleringsbaser, f.eks. alkalimetallalkoxyder, alkalimetallamider og alkalimetallhydrid er nyttige ved denne alkylering. Alkalimetallalkoxyder foretrekkes, spesielt tertiære alkoxyder. Natrium og kalium er de foretrukne alkalimetaller. Spesielt foretrekkes kalium-tertiært butoxyd. Foretrukne fortynnere for denne alkylering er tetrahydrofuran og 1,2-dimethoxyethan. Forøvrig er fremgangsmåter for fremstilling og isolering av den ønskede forbindelse av formel IX kjent innen faget.

Ved disse alkyleringsmetoder fremstilles blandinger av alfa og beta alkyleringsprodukter, dvs. en blanding av produkter av formel IX hvor en del har $-(CH_2)_6-COOR_4$ -delen bundet i alfa-konfigurasjonen, og hvor den annen del har denne del bundet i beta-konfigurasjonen.

Når ca. en ekvivalent base pr. ekvivalent keton av formel VIII anvendes, er alfa-konfigurasjonen vanligvis dominerende. Disse alfa-beta-isomere blandinger separeres ved dette trinn eller ved et hvilket som helst etterfølgende trinn i den fler-trinns fremgangsmåte som er vist i plansje 1. Kromatografi på silicagel foretrekkes for denne separasjon.

Overføring av olefinforbindelsen av formel IX til glycol X utføres ved å omsette olefinet av IX med et hydroxyleringsreagens. Hydroxyleringsreagentet og fremgangsmåter for dette formål er kjent innen faget. Se f.eks. Gunstone, *Advances In Organic Chemistry*, Vol. 1, s. 103 - 147, Interscience Publishers, New York, N.Y. (1960). Forskjellige isomere glycoler erholdes avhengig av slike faktorer som om olefin av formel IX er cis eller trans og endo eller exo, og om et cis eller trans-hydrocyleringsreagens anvendes. Således vil et endo-cis-olefin av formel IX i en blanding av to isomere erythroglycoler av formel X med et cis-hydroxyleringsmiddel, f.eks. osmiumtetroxyd. Tilsvarende vil endo-trans-olefin av formel IX gi en lignende blanding av de samme to erythroglycoler med et trans-hydroxyleringsmiddel, f.eks. hydrogenperoxyd. Endo-cis-olefiner og endo-trans-olefiner av formel IX gir tilsvarende blandinger av to threoglycolisomere med cis henholdsvis trans-hydroxyleringsreagenser. De forskjellige glycolblandinger separeres i de individuelle isomerer ved silicagelkromatografi. Imidlertid er denne separasjon ikke nødvendig siden hver isomer erythroglycol og hver isomer threoglycol er nyttig som et mellomprodukt.

Ifølge plansje 1 fremstilles bis-alkansulfonsyreesteren av formel XI ved å omsette glycol av formel IX med et alkansulfonylklorid eller bromid, eller med et alkansulfonsyreanhydrid, hvor alkylgruppen inneholder fra 1 til 5 carbonatomer. Alkansulfonylklorider foretrekkes ved denne reaksjon. Reaksjonen utføres i nærvær av en base for å nøytralisere syren som dannes som biprodukt. Spesielt egnede baser er tertiære aminer, f.eks. dimethylanilin eller pyridin. Det er vanligvis tilstrekkelig bare å blande de to reagenser og basen, og opprettholde blandingen ved en temperatur fra 0 til 25° C i flere timer. Bis-sulfonsyreesteren av formel XI isoleres deretter ved kjente metoder.

Overføring av bis-sulfonsyreesteren av formel XI til PGE-forbindelsen av formel XII utføres ved å omsette bis-esteren av formel XI med vann ved en temperatur fra 0 til 60° C, fortrinnsvis ved 25° C, idet reaksjonen forløper fra 5 til 20 timer. Det er en

fordel å ha en homogen reaksjonsblanding. Dette tilveiebringes ved å tilsette tilstrekkelig av en vannoppløselig organisk fortynner som ikke inngår i reaksjonen. Aceton er en egnet fortynner. Det ønskede produkt isoleres ved fordampning av overskuddsvann og fortynner hvis dette er anvendt. Residuet inneholder en blanding av formel XII isomerer som er forskjellige i konfigurasjon til hydroxylgruppen i sidekjeden, idet denne kan være enten α eller β . Disse separeres fra biproduktene og fra hverandre ved kromatografi på silicagel. Et vanlig biprodukt er monosulfonsyreesteren av formel XIV (plansje 1). Denne monosulfonsyreester forestres til bis-sulfonsyreester av formel XI på tilsvarende måte som beskrevet ovenfor for overføring av glycol av formel X til bis-ester av formel XI og således resirkuleres tilbake til ytterligere produkt av formel XII.

Overføringene av forbindelser av formel XI (plansje 1) til PGA-forbindelser av formel XIII utføres ved å oppvarme bis-esteren av formel XI til en temperatur innen området 40 - 100°C, med en kombinasjon av vann, en base som er karakterisert ved at den i vannoppløsning har en pH mellom 8 og 12, og tilstrekkelig inert vannoppløselig organisk fortynner til å danne en basisk og hovedsakelig homogen reaksjonsblanding. En reaksjonstid på fra 1 til 10 timer er vanligvis nødvendig. Foretrukne baser er de vannoppløselige salter av karbonsyre, spesielt alkalimetallbikarbonater, f.eks. natriumbikarbonat. En egnet fortynner er aceton. Produktene isoleres og separeres som tidligere beskrevet for overføring av bis-ester av formel XI til PGE-forbindelse av formel XII. Den samme monosulfonsyreester av formel XIV observeres som biprodukt i disse overføringer under fremstilling av PGA-forbindelsen av formel XIII.

For overføring av bis-sulfonsyreesteren av formel XI til forbindelser av formel XII og XIII foretrekkes der å benytte bis-mesylestrene, dvs. forbindelse av formel XI hvor R_5 er methyl.

PGE-forbindelsene av formel XII og PGA-forbindelsene av formel XIII i planse 1 er alle R_4 carboxylsyreestere, hvor R_4 er som ovenfor angitt. Når disse PGE- og PGA- R_4 -estere benyttes for å fremstille andre prostaglandinlignende forbindelser, fremstilles de tilsvarende R_4 -estere, spesielt når det gjelder PGE-forbindelsene. For enkelte anvendelsesområder foretrekkes der at de nye prostaglandinlignende forbindelser av formel VII er i den frie syreform, eller i form av salt som krever den frie syre som utgangsmateriale. PGF-

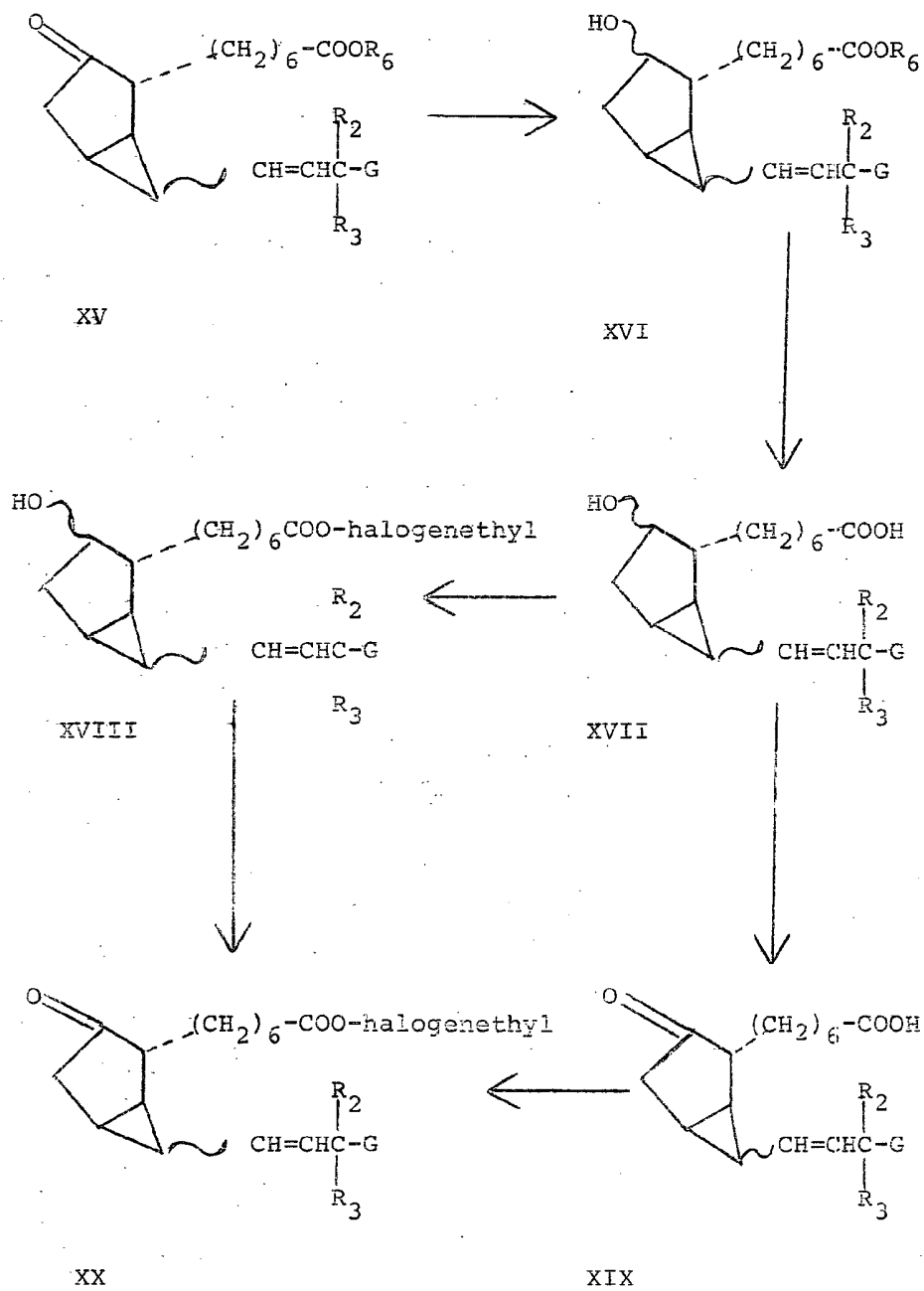
esterene og PGB-forbindelsene hydrolyseres lett eller forsåpes til de fri syrer etter de vanlige kjente fremgangsmåter, spesielt når R_1 (R_4) er alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer og fortrinnsvis methyl eller ethyl.

På den annen side er PGE- og PGA-esterene vanskelig å hydrolysere eller forsåpe uten at det forårsaker uønskede strukturelle forandringer i de ønskede syrer. Det foreligger to andre fremgangsmåter ved fremstilling av de fri syreformer av disse forbindelser.

En av disse fremgangsmåter er anvendbar hovedsakelig ved fremstilling av de fri syrer fra de tilsvarende alkylestere hvor alkylgruppen inneholder 1 til 8 carbonatomer. Ved denne fremgangsmåte utsettes PG-alkylestere for acylaseenzymssystemet av en mikroorganismeart av Subphylum 2 av Phylum III hvoretter syren isoleres. Se vesttysk utlegningsskrift nr. 1 937 678, gjentrykket i Farmdoc Complete Specifications, Book Nr. 13, Nr. 6883 R, Week R5, 18. mars 1970.

En annen fremgangsmåte for fremstilling av de fri syrer av type PGE og PGA av formel VIII går ut på å behandle visse halogenethylestere av disse syrer med zinkmetall og en alkansyre med fra 2 til 6 carbonatomer, fortrinnsvis eddiksyre. Disse halogenethylestere er estere hvor R_1 er ethyl substituert i β -stilling med 3 klor, 2 eller 3 brom eller 1, 2 eller 3 jodatomer. En av disse halogenethyldeler, β,β,β -triklorethyl, foretrekkes. Zinkstøv foretrekkes som den fysikalske form av zinkmetallet. Blanding av halogenethylestere med zinkstøv ved ca. 25°C i flere timer bevirker vanligvis fullstendig erstatning av halogenethyldelen av PGE- eller PGA-esteren av formel VII med hydrogen. Den fri syre isoleres deretter fra reaksjonsblandingen etter kjente fremgangsmåter. Denne fremgangsmåte er også anvendbar ved fremstilling av de fri syrer av PGF av formel VII og de tilsvarende PGB-forbindelser.

Olefinene av formel IX hvor R_4 er halogenethyl som ovenfor angitt er nødvendige som mellomprodukter ved denne fremgangsmåte som fører til de fri syrer av PGE, PGF, PGA og PGB. Disse halogenethylestermellomprodukter kan fremstilles ved alkylering av olefin av formel VIII (plansje B) med det passende alkyleringsmiddel av formel $\text{Hal}(\text{CH}_2)_6\text{-COOR}_4$ hvor R_4 er halogenethyl som tidligere angitt. Imidlertid er foretrukne fremgangsmåter for fremstilling av halogenethylestermellomproduktene av formel IX vist i plansje 2.

Plansje 2

I plansje 2 er G, R₂, R₃ og ~ som tidligere angitt. Halogenethyl angir ethyl substituert i β -stilling med 3 klor, 2 eller 3 brom, eller 1, 2 eller 3 jod, fortrinnsvis -CH₂CCl₃. R₆ er alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer, fortrinnsvis methyl eller ethyl.

Forbindelse XV i plansje 2 er innen rammen av forbindelse IX i plansje 1. Keton XV reduseres til den tilsvarende hydroxyforbindelse XVI med et carbonyl-reduksjonsmiddel, f.eks. natriumborhydrid som beskrevet under diskusjonen av plansje A. Deretter forsåpes hydroxyesteren av formel XVI etter kjente fremgangsmåter til hydroxysyre av formel XVII. Denne hydroxysyre overføres til keto-halogenethylesteren av formel XX ved oksydasjon av hydroxylgruppen til keto og forestring av carboxylgruppen til -COO-halogenethyl. Som vist i plansje 2 utføres disse to reaksjoner i en hvilken som helst rekkefølge. Imidlertid foretrekkes det å oksydere først og deretter forestre.

Hydroxysyre av formel XVII oksyderes til ketosyre av formel XIX og hydroxyhalogenester av formel XVIII oksyderes til ketohalogenester av formel XX ved omsetning med et oksydasjonsmiddel som ikke angriper andre deler av disse molekyler, spesielt den ethyleniske kjede til forbindelser av formel XVII og XVIII. Et spesielt nyttig reagens for dette formål er Jones-reagenset, dvs. sur kromsyre. Aceton er et egnet fortynningsmiddel for dette formål og et svakt overskudd av oksyderingsmidlet og temperaturer minst så lave som 0° C, fortrinnsvis ca. -10° C til -20° C skal benyttes. Oksydasjonen foreløper hurtig og er vanligvis fullført i løpet av fra 5 til 30 minutter. Overskudd oksyderingsmiddel ødelegges, for eksempel ved tilsetning av lavere alkanol, fortrinnsvis isopropylalkohol, og aldehyd isoleres etter kjente metoder, f.eks. ved ekstraksjon med et egnet løsningsmiddel, f.eks. diethylether. Andre oksyderingsmidler kan også benyttes. Eksempler er blandinger av kromtrioxyd og pyridin eller blandinger av dicyclohexylcarbodiimid og dimethylsulfoxyd. Se for eksempel J. Am. Chem. Soc. 87, 5661 (1965).

Halogenethylestrene av formel XVIII og XX fremstilles ved omsetning av syrene av formel XVII og XIX ved den hensiktsmessige halogenethanol, f.eks. β,β,β -triklorethanol i nærvær av et carbodiimid, f.eks. dicyclohexylcarbodiimid, og en base f.eks. pyridin, fortrinnsvis i nærvær av et inert flytende fortynningsmiddel, f.eks. diklormethan i flere timer ved ca. 25° C.

Som tidligere angitt gir fremgangsmåtene ifølge plansje 1, også når der anvendes mellomprodukter ifølge plansje 2, enten

syrrer (R_1 er hydrogen) eller alkylestere (R_1 eller R_4 er alkyl med 1 til 8 carbonatomer). Når en PGE_1 eller PGF_1 -syre av formel (VIIA) VII er fremstilt og det ønskes en alkylester, utføres forestringen fortrinnsvis ved reaksjon mellom syren med det passende diazohydrocarbon. Eksempelvis vil det når diazomethan anvendes, dannes methylestere. Tilsvarende bruk av diazoethan, diazobutan og 1-diazo-2-ethylhexan vil eksempelvis gi ethyl, butyl og 2-ethylhexylestere.

Forestringen med diazohydrocarboner utføres ved å blande en løsning av diazohydrocarbonet i en egnet inert løsningsmiddel, fortrinnsvis diethylether, med syrereaktanten, fortrinnsvis i det samme eller et forskjellig inert løsningsmiddel. Etter at forestringsreaksjonen er fullført, fjernes løsningsmidlet ved fordampning og esteren renses om ønskes etter kjente fremgangsmåter, fortrinnsvis ved kromatografi. Det foretrekkes at kontakttiden mellom syrereaktantene og diazohydrocarbonet ikke er lenger enn nødvendig for å bevirke den ønskede forestring, fortrinnsvis fra 1 til 10 minutter, for å hindre uønskede molekylforandringer. Diazohydrocarboner er kjent innen faget eller kan fremstilles etter kjente metoder. Se for eksempel Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., Vol. 8. s. 389 - 394 (1954).

En alternativ fremgangsmåte for å forestre carboxyldelen av PGF - eller PGE -forbindelsene omfatter en overføring av den fri syre til de tilsvarende sølvsalter, fulgt av en omsetning av saltet med et alkyljodid. Eksempler på egnede jodider er metyljodid, ethyljodid, butyljodid, isobutyljodid, tertiær butyljodid og lignende. Sølvsaltene fremstilles etter kjente fremgangsmåter, f.eks. ved å løse syren i kaldt fortynnet vandig ammoniakk, fordampe overskudd av ammoniakk ved redusert trykk og deretter tilsette den støkiometriske mengde av sølvnitrat.

Sluttforbindelsene av formel VII fremstilt ifølge fremgangsmåten ifølge denne oppfinnelse, i den fri syreform, overføres til farmakologisk akseptable salter ved nøytralisasjon med passende mengder av de tilsvarende uorganiske eller organiske baser, f.eks. de som tilsvarer de kationer og aminer som er oppført tidligere. Disse overføringer utføres etter et utall kjente fremgangsmåter innen faget som vanligvis anvendes ved fremstilling av uorganiske, dvs. metall eller ammoniumsalter, aminosyreaddisjonssalter og kvartære ammoniumsalter. Valget av fremgangsmåte avhenger delvis av løselighetsegenskapene til det spesiell salt som skal fremstilles.

Når det gjelder de uorganiske salter er det vanligvis praktisk å løse syren av formel VII i vann inneholdende den støkiometriske mengde av et hydroxyd, karbonat eller bicarbonat tilsvarende det ønskede uorganiske salt. For eksempel vil bruk av natriumhydroxyd, natriumkarbonat eller natriumbicarbonat gi en oppløsning av natriumsaltet. Fordampning av vann eller tilsetning av et vann-blandbart løsningsmiddel av moderat polaritet, f.eks. en lavere alkanol eller en lavere alkanon, gir det faste uorganiske salt hvis den form ønskes.

For å fremstille et aminsalt løses syren av formel VII i et egnet løsningsmiddel av enten moderat eller lav polaritet. Eksempler på det først nevnte er ethanol, aceton og ethylacetat. Eksempler på det sistnevnte er diethyleter og benzen. Minst en støkiometrisk mengde av aminet tilsvarende det ønskede kation tilsettes deretter til denne løsning. Hvis det resulterende salt ikke bunnfelles, erholdes det vanligvis i fast form ved tilsetning av et blandbart fortynningsmiddel av lav polaritet eller ved fordampning. Hvis aminet er relativt flyktig, kan eventuelt overskudd lett fjernes ved fordampning. Det foretrekkes å anvende støkiometriske mengder av de mindre flyktige aminer.

Salter hvor kationet er kvartært ammonium fremstilles ved å blande syren av formel VII med den støkiometriske mengde av det tilsvarende kvartære ammoniumhydroxyd i vannløsning, fulgt av fordampning av vann.

Når den optisk aktive sluttforbindelse er ønsket, fremstilles denne ved spaltning av den racemiske forbindelse eller ved spaltning av én av de asymmetriske racemiske mellomprodukter. Disse spaltninger utføres etter kjente fremgangsmåter innen faget. Når sluttforbindelsen av formel VII eksempelvis er en fri syre, spaltes dl-formen av denne i d- og l-formene ved å omsette denne fri syre etter vanlige kjente fremgangsmåter med en optisk aktiv base, f.eks. brucin eller styknin, under dannelse av en blanding av to diastereoisomere som separeres etter kjente fremgangsmåter, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon, under dannelse av de separate diastereoisomere salter. Den optisk aktive syre av formel VII erholdes deretter ved behandling av saltet med en syre etter kjente fremgangsmåter. Alternativt spaltes den fri syre i form av olefinet av formel IX eller glycolen av formel X i separate d- og l-former og forestres deretter og overføres videre til den tilsvarende optisk aktive form av sluttproduktet av formel VII som ovenfor angitt.

Alternativt overføres glycolreaktantene av formel X i exo- eller endoform til ketaler med en optisk aktiv 1,2-glycol, f.eks. D-(—)-2,3-butandiol ved omsetning av nevnte 1,2-glycol med forbindelsen av formel X i nærvær av en sterk syre, f.eks. paratoluensulfonsyre. Det resulterende ketal er en blanding av diastereoisomere som separeres i d- og l-diastereoisomere, idet hver av disse derefter hydrolyseres med en syre, f.eks. oxalsyre til den originale ketoforbindelse, nu i optisk aktiv form. Disse reaksjoner som innbefatter optisk aktive glycoler og ketaler for disse spaltningsformål er kjent innen faget. Se f.eks. Chem. Ind. 1664 (1961) og J. Am. Chem. Soc. 84, 2938 (1962). Dithioler kan anvendes i stedet for glycoler.

De optisk aktive og racemiske former av 16-methyl-PGE₁, 16,16-dimethyl-PGE₁, 16-ethyl-PGE₁, 16,16-diethyl-PGE₁ og 16-ethyl-16-methyl-PGE₁ fremstilles også ved de fremgangsmåter som er beskrevet i US patentskrift 3.514.383.

For ytterligere fremgangsmåtedetaljer henvises også til US patentskrift nr. 3.296.091, Kupiecki, Life Sciences, 4. 1811 (1965), Struijk, Rec. Trav. Chim. 85, 1233 (1966) og Nugteren et al., Rec. Trav. Chim., 85, 405 (1966).

Det efterfølgende illustrerer fremstilling av utgangsmaterialer av formel VIIA og sluttforbindelsene av formel VII.

Alle temperaturer er angitt i grader celcius.

Uttrykket "saltvann" som det anvendes her, angir en mettet vandig oppløsning av natriumklorid.

Fremstilling av utgangsmaterialer

- a) Racemisk 16-methyl-PGE₁-methylester (formel VIIA:
R₁ og R₃ er methyl og R₂ er hydrogen).

Det henvises til plansje 1. Først ble olefinet av formel VIII fremstilt hvor R₂ er hydrogen, R₃ er methyl og G er $-(CH_2)_3CH_3$. 100 g endo-bicyclo-(3.1.0)hexan-3-ol-6-carboxaldehyd-3-tetrahydro-pyranylether ble omsatt med (2-methylhexyl)-trifenylfosfoniumbromid, erholdt fra racemisk 1-brom-2-methylhexan, ved å følge den i vesttysk utlegningsskrift nr. 1 937 912 angitte fremgangsmåte. Deretter ble det etter den angitte fremgangsmåte erholdt olefinet av formel VIII hvor R₂ er hydrogen og R₃ er methyl, som deretter ble isolert ved kromatografi på silicagel.

Deretter ble forbindelsen av formel IX fremstilt. Til en omrørt løsning av 10,0 g av det ovenfor beskrevne olefin av formel VIII og 12 g methyl-7-jodheptanoat i 250 ml tetrahydrofuran under nitrogen ved 25° C ble dråpevis tilsatt en løsning av 7,0 g kalium-tertiært-butoxyd i 500 ml tetrahydrofuran under nitrogenatmosfære, i løpet av et tidsrom på 45 minutter. Den resulterende blanding ble surgjort med én gang med ca. 120 ml 5 %-ig saltsyre og deretter konsentrert under redusert trykk under 40° C. 400 ml vann ble tilsatt residumet og blandingen ble ekstrahert med suksessive porsjoner av 400 ml diethylether. Etherekstraktet ble vasket med vann, deretter med saltvann, tørket over natriumsulfat og deretter fordampet, hvorved forbindelsen av IX ble erholdt, nemlig methyl-7-(endo-6-(3-methyl-1-heptenyl)-3-oxobicyclo(3.1.0)hex-2 α -yl)heptanoat som en blanding av to par racemater.

I neste trinn ble glycolen av formel X fremstilt. En løsning av 10 g av de ovenfor beskrevne racemater av formel IX i 160 ml tetrahydrofuran ble omrørt ved 50° C under nitrogen og 1,0 g osmiumtetroxyd ble tilsatt fulgt av en løsning av 6,5 g kaliumklorat i 75 ml vann. Omrøringen ble fortsatt ved 50° C i 3 timer, deretter ble tetrahydrofuranet fjernet ved fordampning under redusert trykk og residuet ekstrahert med methylenklorid. Det organiske sjikt ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat og fordampet, hvorved det ble erholdt en blanding av glycoler av formel X. Denne blanding av glycoler ble kromatografert over 2 kg silicagel våt-pakket med 15 % ethylacetat i Skellysolve B, og eluert suksessivt med 15 %, 25 %, 40 %, 60 %, 80 % og 100 % ethylacetat.

35 %, 60 % og 80 % ethylacetat i Skellysolve B (isomere hexaner). De fraksjoner av eluatet som ved tynnskiktskromatografi viste seg å inneholde de ønskede glycoler ble blandet og deretter fordampet, hvorved det ble erholdt et produkt av formel X hvor R_2 er hydrogen og R_3 er methyl, som en blanding av isomere glycoler.

7,1 g av den ovenfor beskrevne glycolblanding ble løst i 90 ml pyridin og omrørt ved 0°C under nitrogen mens 8,5 ml methansulfonylchlorid ble tilsatt i løpet av 15 minutter. Blandingen ble omrørt ved 0°C i $2 \frac{1}{2}$ time, deretter avkjølt til -15°C og 10 ml is og vann ble satte tilsatt. Etter 5 minutters ytterligere omrøring ved -5° til 0°C ble blandingen overført i 500 ml is og vann. 200 ml kald diklormethan-ether i forholdet 1:3 ble tilsatt, fulgt av 360 ml kald 3M saltsyre og blandingen ble ekstrahert hurtig med ethylenklorid-ether. De organiske ekstrakter ble vasket med 2 %-ig svovelsyre, vann, vandig bicarbonat og saltvann, deretter tørket over natriumsulfat og fordampet under dannelselse av bismethansulfonatet av formel XI.

10,5 g av det ovenfor angitte bismesylat av de blandede glycoler ble løst i 400 ml aceton-vann i forholdet 2:1 og fikk stå i ca. 18 timer ved 25°C , og ble deretter fortynnet med 400 ml vann og acetonet ble fjernet ved fordampning under redusert trykk. Det vandige residuum ble ekstrahert med ethylacetat og ekstraktene ble vasket med vandig bicarbonat og saltvann, deretter tørket over natriumsulfat og fordampet, hvorved det ble erholdt en blanding av isomere produkter av formel XII. Residuet inneholdt fire racemater, dvs. fire par av isomere produkter av formel XII med forskjellige asymmetriske centra ved C-8, C-15 og C-16. De etterfølgende fremgangsmåter er beregnet på separasjon av racematene. To av disse racemater er like idet de er mer polare enn de andre to racemater, og ble derfor separert fra de andre to ved hjelp av silicagelkromatografi.

Residuet ble kromatografert over 1,6 kg silicagel, våtpakket med 30 % ethylacetat i Skellysolve B, eluert med 8 liter 30 %, 4 liter 40 %, 13 liter 60 % og 16 liter 80 % ethylacetat i Skellysolve B, 10 liter ethylacetat, deretter gradienteluert med 5 liter ethylacetat, og 5 liter 5 % methanol i ethylacetat, idet det ble oppsamlet 500 ml's fraksjoner. De fraksjoner som ble tynnskiktskromatografi viste seg å inneholde de to mer polare (langsommere eluering) racemater ble blandet og konsentrert.

Disse blandede racemater hadde den naturlige prostaglandinkonfigurasjon ved C-8 og C-15, dvs. henholdsvis R og S, og var forskjellig i deres sterokjemi ved C-16. For å separere dem ble deretter produktet av formel XII overført til bis-(trimethylsilyl)-ether. En løsning av 5,0 g av produktet av formel XII, 25 ml hexamethyldisilazan og 10 ml trimethylklorsilan i 20 ml tetrahydrofuran fikk stå ved 25° C i 20 timer. Blandingen ble filtrert gjennom et sjikt av diatoméjord og filtratet ble konsentrert ved fordampning under redusert trykk.

Residuet ble kromatografert over 1,6 kg silicagel, våtpakket med 30 % ethylacetat i Skellysolve B, eluert med 8 liter 30 %, 4 liter 40 %, 13 liter 60 % og 15 liter 80 % ethylacetat i Skellysolve B, 10 liter ethylacetat, deretter gradienteluering med 5 liter ethylacetat, og 5 liter 5 % methanol i ethylacetat, idet det ble oppsamlet 500 ml's fraksjoner.

De fraksjoner som ved tynnsjiktskromatografi viste seg å inneholde de separerte, silylerte racemater, fri for mellomprodukter og biprodukter, ble blandet og konsentrert. Trimethylsilylgruppene ble erstattet med hydrogen ved at hvert residuum ble bragt i kontakt med en løsning av 50 ml methanol og 20 ml vann ved 25° C i 16 timer, hvorefter løsningsmidlene ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble erholdt titelforbindelser av formel XII. De racemater som viste seg å ha mer biologisk aktivitet ved glattmuskeltester (se J.R. Weeks et al, Journal of Applied Physiology 25 (nr. 6), 783 (1968)), var mer egnet for de ovenfor beskrevne formål.

Ved å følge fremgangsmåtene angitt i a), men erstatte forbindelsen av formel VIII med en forbindelse av formel VIII hvor R_2 er hydrogen og R_3 er ethyl, ble det erholdt de tilsvarende racemiske 16-ethyl-PGE₁-produkter.

Ved å følge den i a) angitte fremgangsmåte, men erstatte forbindelsen av formel VIII med en forbindelse av formel VIII hvor R_2 og R_3 begge var methyl, ble det erholdt det tilsvarende 16,16-dimethyl-PGE₁-racemiske produkt. For disse di-16-substituerte forbindelser kan sluttrinnet, kromatografi av det silylerte produkt sløyfes fordi det ikke foreligger et asymmetrisk center ved C-16.

Likeledes ble det ved å erstatte forbindelsen av formel VIII i a) med forbindelse av formel VIII hvor R_2 og R_3 var methyl, og hvor R_2 var ethyl og R_3 var methyl, erholdt de tilsvarende 16,16-diethyl- og 16-ethyl-16-methyl PGE₁-forbindelser.

Ved å følge den i a) angitte fremgangsmåte men å anvende forbindelser av formel IX hvor R_4 er alkyl med fra 2 til 8 carbonatomer, i stedet for methyl, ble det erholdt de tilsvarende PGE_1 -forbindelser hvor R_4 var alkyl med 2 til 8 carbonatomer.

- b) 7-(endo-6-(3-methyl-1-heptenyl)-3-oxobicyclo[3.1.0]-hex-2 α -yl)heptanoat-triklorethylester (formel XX, plansje 2: G er $-(CH_2)_3CH_3$, halogenethyl er $-CH_2CCl_3$, R_2 er hydrogen, R_3 er methyl, og $\sim$ er endo).

Det henvises til plansje 2. Forbindelsen av formel XV, dvs. forbindelsen av XI i a) som methylester, ble redusert med natriumborhydrid til forbindelse av formel XVI etter følgende fremgangsmåte. Til en løsning av 4,0 g av forbindelsen av formel XV i 110 ml absolutt ethanol ved 0° C ble tilsatt en løsning av 3,5 g natriumborhydrid i 10 ml vann under omrøring. Etter omrøring i 2 $\frac{1}{2}$ timer ved 0 - 5° C ble ca. 40 ml aceton tilsatt og etter 5 minutter ble blandingen fordampet under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med diklormethan, og ekstraktet ble vasket henholdsvis med fortynnet saltsyre og saltvann, tørket og fordampet, hvorved forbindelsen av formel XVI ble erholdt.

Denne ester ble løst i en blanding av 100 ml methanol og 45 % vandig kaliumhydroxydløsning (30 ml) og løsningen ble omrørt under nitrogen ved 25° C i 15 timer. To volumer vann ble deretter tilsatt, og blandingen ble surgjort med kald saltsyre og deretter ekstrahert med en blanding av diklormethan og diethylether i forholdet 1:3. Ekstraktet ble vasket med saltvann, tørket og fordampet hvorved hydroxysyren av formel XVII ble erholdt.

Jones-reagens (7 ml av en løsning av 21 g kromanhydrid, 60 ml vann og 17 g konsentrert svovelsyre) på forhånd avkjølt til 0° C, ble dråpevis tilsatt en løsning av denne hydroxysyre i 120 ml aceton ved 0° C. Blandingen ble omrørt i 5 minutter ved 0° C. Deretter ble 5 volumer vann tilsatt og blandingen ekstrahert med en blanding av diklormethan og diethylether i forholdet 1:3. Ekstraktet ble vasket henholdsvis med fortynnet saltsyre og saltvann, tørket og fordampet, hvorved 3-oxo-forbindelsen av formel XIX ble erholdt.

Til en løsning av 2,0 g av den ovenfor angitte fri syre av formel XIX i 100 ml diklormethan ble tilsatt henholdsvis 25 ml β, β, β -triklorethanol, 15 ml pyridin og 4,0 g dicyclohexylcarbodiimid. Denne blanding ble omrørt i 3 timer under nitrogen ved 25° C.

50 ml vann ble deretter tilsatt og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Diklormethanet ble fordampet under redusert trykk og residuet ble ekstrahert gjentatte ganger med ethylacetat. De kombinerte ekstrakter ble vasket med iskald 3N saltsyre. Deretter ble ekstraktene vasket suksessivt med vandig natriumbicarbonatløsning og saltvann, tørket og fordampet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på 600 g silicagel, eluert med 10 liter av en 20 - 100 % ethylacetat-Skellysolve B-gradient, og oppsamlet i 250 ml' fraksjoner. De fraksjoner som ved tynnsjikt-kromatografi viste seg å inneholde det ønskede produkt fritt for utgangsmaterialer og biprodukter ble blandet og fordampet under redusert trykk, hvorved titelforbindelsen av formel XX ble erholdt, dvs. triklourethylester.

Ved å følge den i b) angitte fremgangsmåte men i stedet for 3-oxobicyclo(3.1.0)hexanesteren av formel XV å anvende hver av endo- og exo-mellomproduktene av formel IX etter a) ble de tilsvarende β,β,β -triklourethylestere av de 3-oxobicyclo(3.1.0)hexansyrene erholdt. Således ble i stedet for 3-methylheptanoater av formel XX erholdt 3,3-dimethyl, 3-ethyl, 3,3-diethyl og 3-ethyl-3-methyl-heptanoater av formel XX som triklourethylestere.

c) Racemisk 16-methyl-PGE₁ (formel VIIA:

R_1 og R_2 er hydrogen og R_3 er methyl).

Det henvises til plansje 1. Ved å følge den i a) angitte fremgangsmåte men erstatte methylesterforbindelsen av formel IX med triklourethylesterforbindelsen av formel XX ifølge b) ble den tilsvarende racemiske 16-methyl-PGE₁-triklourethylester erholdt.

420 mg zinkstøv ble tilsatt til en løsning av 100 mg av denne β,β,β -triklourethylester i 6 ml av en blanding av eddiksyre og vann (9:1 v/v). Denne blanding ble omrørt under nitrogen i 2 timer ved 25° C. 4 volumer ethylacetat ble deretter tilsatt, fulgt av tilsetning av 1N saltsyre (et volum). Ethylacetatsjiktet ble fraskilt, vasket med vann og deretter med saltvann, tørket og fordampet. Residuet ble kromatografert på 15 g syrevasket silicagel (Silicar CC4) og eluert med 100 ml 50 %, 100 ml 80 % og 200 ml 100 % ethylacetat i Skellosolve B, idet 20 ml's fraksjoner ble oppsamlet. Fraksjonene inneholdende 16-methyl-PGE₁ og intet utgangsmateriale

eller dehydratiseringsprodukter ifølge tynnskiktskromatografi ble blandet og fordampet, hvorved titelforbindelsen av formel VII ble erholdt.

Ved å følge de i c) og a) angitte fremgangsmåter ble hvert av halogenethylestermellomproduktene av formel XX i b) overført til den tilsvarende racemiske halogenethylester av PGE_1 -type og derfra til den tilsvarende racemiske frie syre. Der ble således erholdt racemisk 16,16-dimethyl- PGE_1 , 16-ethyl- PGE_1 , 16,16-diethyl- PGE_1 og 16-ethyl-16-methyl- PGE_1 .

d) 16,16-dimethyl- PGE_1 -methylester med naturlig konfigurasjon

Der henvises til plansje 1. Det bicycliske mellomprodukt av formel IX hvor R_2 , R_3 og R_4 er methyl, G er $-(\text{CH}_2)_3$ og $\sim$ er endo ble fremstillet ved å følge de i a) angitte fremgangsmåter.

Forbindelsen av formel IX ble derefter oppløst i sine optiske isomere ved fremgangsmåten ifølge Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 84, 2938 (1962) ved å omsette denne ketoforbindelse med optisk aktiv L(+)-2,3-butandithiol i nærvær av paratoluensulfonsyre. De diastereomere ketalen ble separert på en preparativ kromatografisk kolonne og ble derefter separat hydrolysert til bicyclisk keton av formel IX etter kjente fremgangsmåter, f.eks. ved å anvende saltsyrevann i forholdet 1:1 i tetrahydrofuran ved 25°C i 6 timer. Ved derefter å følge den i a) angitte fremgangsmåte ble hver av de isomere forbindelser av formel IX overført til de tilsvarende forbindelser av formel XII. PGE_1 titelforbindelser og 15-epi- PGE_1 -forbindelser ble separert ved å følge den i a) angitte fremgangsmåte ved å anvende silicagelkromatografi. På grunn av fravær av asymmetri ved C-16 var silyleringstrinnet og efterfølgende kromatografi ikke nødvendig for 16,16-dimethylforbindelsene.

De optisk aktive 16,16-dimethyl- PGE_1 -frie syrer ble fremstillet ved å følge de i c) angitte fremgangsmåter ved å anvende halogenethylesteren fremstillet fra den separerte forbindelse av formel IX etter den i eksempel b) angitte fremgangsmåte.

Ved å følge de angitte fremgangsmåter, og fra det ovenstående angitte, men ved å anvende den passende 16,16-dialkylforbindelse av formel IX ble den tilsvarende optisk aktive 16,16-dialkyl- PGE_1 -forbindelse erholdt, innbefattet estrene og de frie syrer innen rammen av definisjonen av R_1 .

EksempelRacemisk 16-methyl-PGF_{1β} (formel VII:R₁ og R₂ er hydrogen, ogR₃ er methyl).

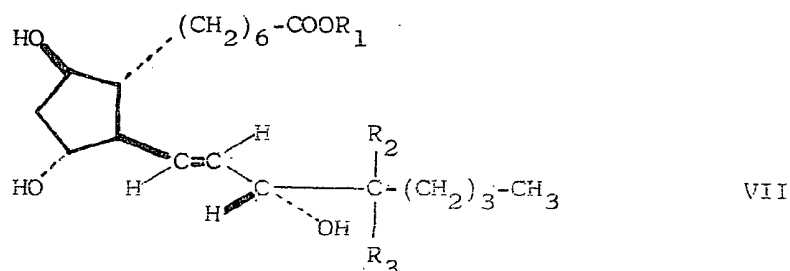
En oppløsning av 400 mg racemisk 16-methyl-PGE₁-methylester i 20 ml isopropylalkohol ble avkjølt til 0°C under nitrogen og en oppløsning av 2,0 g natriumborhydrid i 4 ml kaldt vann ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 2 1/2 time, derefter ble 1 ml aceton tilsatt og 10 minutter senere 1,2 ml iseddik. De organiske oppløsningsmidler ble fjernet ved fordampning under redusert trykk, og residuet ble blandet med vann og ethylacetat. De organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvorved der ble erholdt en blanding av racemisk 16-methyl-PGF_{1α}-methylester og racemisk 16-methyl-PGF_{1β}-methylester. Denne blanding ble kromatografert på 150 g silicagel, våtpakket med 30 % ethylacetat i cyclohexan, eluert med 500 ml av 30 %, 500 ml 50 %, 500 ml 60 %, 500 ml 70 %, 1,5 liter 80 % og 1,0 liter 90 % ethylacetat i cyclohexan, 5 liter ethylacetat, 1 liter 5 % og 1 liter 20 % methanol i ethylacetat, idet der ble uttatt 50 ml eluatfraksjoner. De fraksjoner som ved tynnsiktkromatografi viste seg å inneholde de ønskede produkter fri for utgangsmaterialer og biprodukter, ble kombinert og derefter konsentrert under dannelsen av 16-methyl-PGF_{1β} av formel VII som dens methylester.

En oppløsning av 0,15 g racemisk 16-methyl-PGF_{1β}-methylester i en blanding av 4,5 ml methanol og 1,5 ml vann ble avkjølt til 5°C, og 0,6 ml 45 % vandig kaliumhydroxyd ble tilsatt. Blandingen fikk stå 3 1/2 time ved 25°C og ble derefter fortynnet med 75 ml vann og ekstrahert én gang med ethylacetat for å fjerne eventuelle nøytrale bestanddeler. De vandige skikt ble fraskilt, surgjort med fortynnet saltsyre og ekstrahert fire ganger med ethylacetat. Ekstrantene ble kombinert og vasket tre ganger med vann, én gang med saltvann, tørket over natriumsulfat og fordampet, hvorved der ble erholdt racemisk 16-methyl-PGF_{1β}.

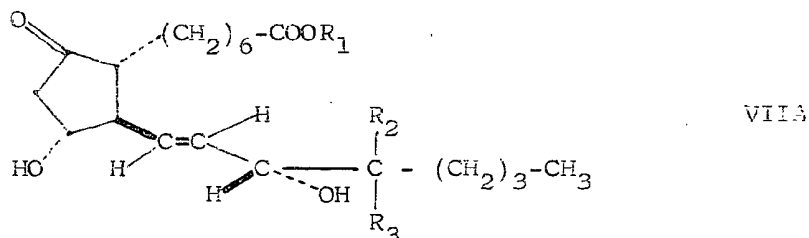
Ved å følge de i eksemplet angitte fremgangsmåter ble hver av de PGE₁-forbindelser som ble beskrevet i de senere avsnitt i a) overført til de tilsvarende PGF_{1α}- og PGF_{1β}-estere og frie syrer, f.eks. ga 16,16-dimethyl-PGE₁-ethylester 16,16-dimethyl-PGF_{1α} og -PGF_{1β}-ethylestere og frie syrer.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive prostaglandinderivater av generell formel:



eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav, hvor R_1 er hydrogen, alkyl med fra 1 til 8 carbonatomer, R_2 er hydrogen, methyl eller ethyl, og R_3 er methyl eller ethyl, og/eller farmakologisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse av formelen:



eller speilbildet av denne formel, eller en racemisk blanding derav, hvor R_1 , R_2 og R_3 er som ovenfor angitt, omsettes med et carbonyl-reduseringsmiddel som ikke forandrer ester, syre eller ethyleniske deler, og at 9-beta-hydroxyisomeren separeres, og om ønsket, at en erholdt forbindelse av formel VII overføres til et farmakologisk akseptabelt salt.