



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134619**

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

(21) Patensøknad nr. 1517/73  
(22) Inngitt 12.04.73  
(23) Løpedag 10.03.72  
(62) Avdelt fra søknad nr. 771/72

(41) Alment tilgjengelig fra 12.09.72  
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 09.08.76  
(30) Prioritet begjært 11.03.71, USA, nr. 123388

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye prostaglandin B<sub>1</sub>-derivater.

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

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

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

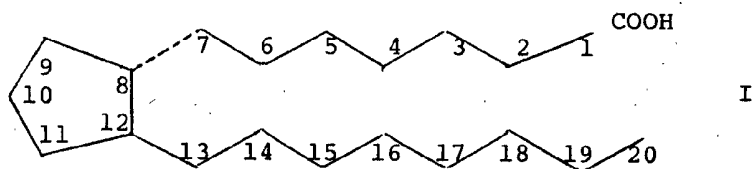
(56) Anførte publikasjoner Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 1435/71

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye analoger av prostaglandin  $B_1$  ( $PGB_1$ ).

Prostaglandin  $B_1$  er et derivat av prostansyre som har følgende struktur og atomnummerering:

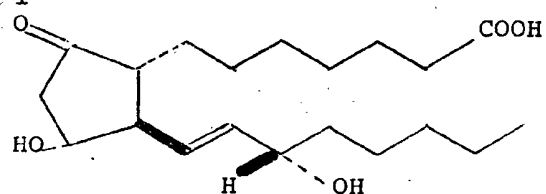
134619

2

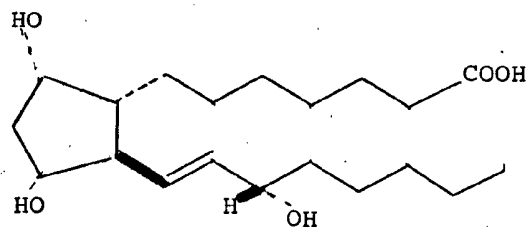


Et systematisk navn for prostansyre er 7-[(2 $\beta$ -octyl)-cyclopent-1 $\alpha$ -yl]-heptansyre.

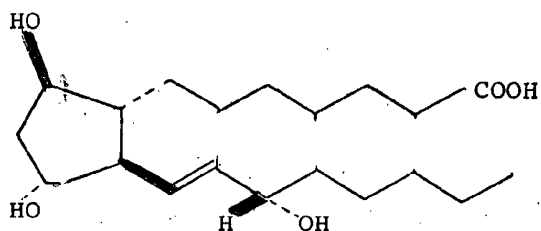
PGE<sub>1</sub> har følgende struktur:



PGE<sub>1 $\alpha$</sub>  har følgende struktur:

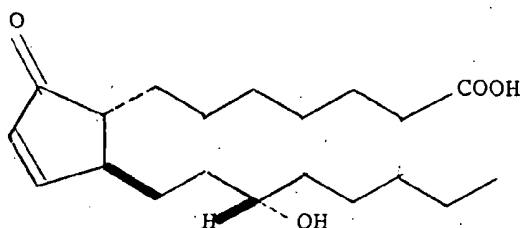


PGE<sub>1 $\beta$</sub>  har følgende struktur:



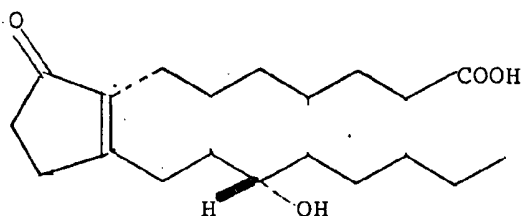
PGA<sub>1</sub> har følgende struktur:

134619



V

PGB<sub>1</sub> har følgende struktur:



VI

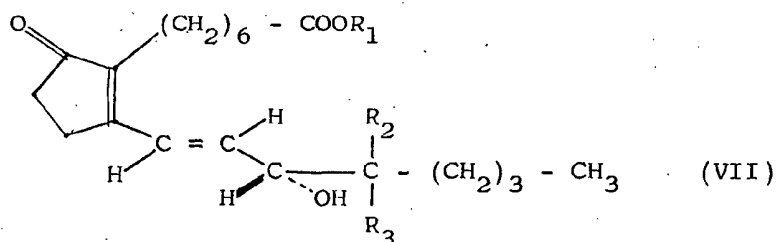
De ovenfor angitte prostaglandinformler har hver flere asymmetriske sentra. Hver formel representerer den spesielt optisk aktive form av det prostaglandin som erholdes fra bestemte pattedyr-vev, f.eks. blærekjertler fra får, svinelunge, sædplasma fra menneske, eller ved reduksjon eller dehydrering av 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 formeler og den annen angitt ved speilbildet av denne formel. Således er begge formler nødvendige for å definere et racemisk prostaglandin. 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 substituentene foreligger i  $\alpha$ -konfigurasjon, dvs. under cyclopentanringens plan. Heltrukne linjer til cyclopentanringen angir substituentene i  $\beta$ -konfigurasjon, dvs. over cyclopentanringens plan. Hydroxylgruppen i sidekjedens C-15 i formlene II - VI er i S ( $\alpha$ )-konfigurasjon.

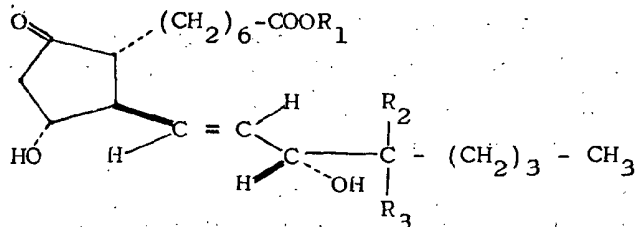
134619

4

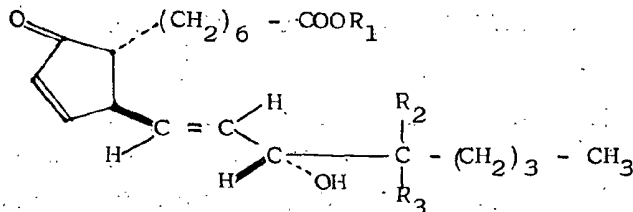
Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive prostaglandinderivater av formelen:



eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav, hvor  $R_1$  er hydrogen eller 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, hvilken fremgangsmåte er kjennetegnet ved at en forbindelse av formelen:



eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav, hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  er som ovenfor angitt, eller en forbindelse av formelen:



eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav, hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  er som ovenfor angitt, omsettes med et basisk dehydratiseringsmiddel, og om ønsket, at en erholdt forbindelse av formel VII overføres til et farmakologisk akseptabelt salt, og at en fri syre av formel VII overføres til en lavere alkylester.

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

De nye forbindelser som fremstilles ifølge fremgangsmåten er kraftige inhibitorer av mavesaftsekresjonen.

Inhibering av mavesaftsekresjon i hunder ble observert ved å følge den prosedyre som er beskrevet i "Inhibition of Gastric Secretion by Prostaglandins" av Rotert et al. i The American Journal of Digestive Diseases, New Series Vol. 12, No. 10, oktober 1967, og administrere 16,16-dimethyl-PGB<sub>1</sub> eller PGB<sub>1</sub> intravenöst i en dosering av 25 µg/kg. Resultatene viser at 16,16-dimethyl-PGB<sub>1</sub> er ca. 5 ganger så effektiv som PGB<sub>1</sub> som inhibitor av mavesaftsekresjon i hunder ved det anvendte doseringsnivå.

| <u>Forbindelse</u>              | <u>% forandring</u> |
|---------------------------------|---------------------|
| 16,16-dimethyl-PGB <sub>1</sub> | -49                 |
| PGB <sub>1</sub>                | - 9,5               |

% forandring som angitt i tabellen er beregnet fra det volum mavesaftsekresjon pr. tidsenhet som erholdes efter behandling med den angitte forbindelse sammenlignet med sekresjonen for administrering av forbindelsen. Således angitt -49 at mavesaftsekresjonen inhiberes 49 %.

16-alkyl og 16,16-dialkyl PGB<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>. 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 av disse formel-VII-forbindelser 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 kan anvendes.

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,  $\alpha$ -fenylethylamin,  $\beta$ -fenylethylamin, ethylendiamin, diethylentriamin og lignende alifatiske, 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, eliksirer og enkle oppløsninger med de vanlige farmasøytiske bærere benyttes for oral sublingal administrering. For rectal eller vaginal administrering anvendes stikkpiller fremstillet efter kjente metoder. For vev-

implantasjoner anvendes en steril tablett eller silicongummikapsler eller andre anordninger inneholdende eller impregnert med den forbindelse som benyttes.

Fremstilling av 16-alkyl-PGE<sub>1</sub> og 16-alkyl-PGA<sub>1</sub>-utgangsmaterialene er utførlig beskrevet i norsk utlegningsskrift 134.297.

Sluttforbindelsene av formel VII fremstillet ifølge fremgangsmåten ifølge denne oppfinnelse, i den frie 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, aminosyreaddisjonsalter og kvartære ammoniumsalter. Valget av fremgangsmåte avhenger delvis av oppløselighetsegenskapene til det spesielle salt som skal fremstilles. Når det gjelder de uorganiske salter er det vanligvis praktisk å oppløse syren av formel VII i vann inneholdende den stökiometriske mengde av et hydroxyd, karbonat eller bicarbonat tilsvarende det önskede uorganiske salt. F.eks. vil bruk av natriumhydroxyd, natriumkarbonat eller natriumbicarbonat gi en opplösning av natriumsaltet. Fordampning av vann eller tilsetning av et vann-blandbart opplösningmiddel av moderat polaritet, f.eks. en lavere alkanol eller et lavere alkanon, gir det faste uorganiske salt hvis den form önskes.

For å fremstille et aminsalt opplöses syren av formel VII i et egnet opplösningmiddel av enten moderat eller lav polaritet. Eksempler på det förstnevnte er ethanol, aceton og ethylacetat. Eksempler på det sistnevnte er diethylether og benzen. Minst en stökiometrisk mengde av aminet tilsvarende det önskede kation tilsettes derefter til denne opplösning. 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. Der foretrekkes å anvende stökiometriske mengder av de mindre flyktige aminer.

Salter hvor kationen er kvartært ammonium fremstilles ved å blande syren av formel VII med den stökiometriske mengde

av det tilsvarende kvartære ammoniumhydroxyd i vannoppløsning, fulgt av fordampning av vann.

Når den optisk aktive sluttforbindelse er ønsket, fremstilles denne ved spaltning av den racemiske forbindelse. Denne spaltning utføres efter 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 frie syre efter vanlig kjente fremgangsmåter med en optisk aktiv base, f.eks. brucin eller stryknin, under dannelse av en blanding av to diastereoisomere som separeres efter kjente fremgangsmåter, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon under dannelse av de separate diastereoisomere salter. Den optisk aktive syre av formel VII erholdes derefter ved behandling av saltet med en syre efter kjente fremgangsmåter.

De efterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1 Racemisk 16-methyl-PGB<sub>1</sub>

(R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er hydrogen, og R<sub>3</sub> er methyl)

En oppløsning av 200 mg racemisk 16-methyl-PGE<sub>1</sub> [fremstillet som beskrevet i norsk utlegningsskrift 134.297] i 100 ml 50 % vandig ethanol inneholdende 10 g kaliumhydroxyd ble holdt ved 25°C i 10 timer under nitrogenatmosfære. Derefter ble oppløsningen kjølt til 10°C og nøytralisert ved tilsetning av 3 N saltsyre ved 10°C. Den resulterende oppløsning ble ekstrahert gjentatte ganger med ethylacetat, og de kombinerte ethylacetat-ekstrakter ble vasket med vann og derefter med saltvann, tørket og fordampet, hvorved titelforbindelsen ble erholdt.

Ved å følge den angitte fremgangsmåte ble 16,16-dimethyl-PGE<sub>1</sub> og -PGA<sub>1</sub> hver overført til 16,16-dimethyl-PGE<sub>1</sub>.

Eksempel 2 16-methyl-PGB<sub>1</sub>-methylester

En oppløsning av ca. 0,5 g diazomethan i 25 ml diethylether ble tilsatt til en oppløsning av 50 mg 16-methyl-PGB<sub>1</sub> i 25 ml av en blanding av methanol og diethylether (1:1). Blandingen fikk stå ved 25°C i 5 minutter. Derefter ble blandingen fordampet, hvorved titelforbindelsen ble erholdt.

Ved å følge den angitte fremgangsmåte, men i stedet for diazomethan å anvende diazoethan og diazobutan, ble der erholdt de tilsvarende ethyl- og butylestere av 16-methyl-PGB<sub>1</sub>. På tilsvarende måte ble hver av de andre spesifikke PGB<sub>1</sub>-frie syrer om-dannet til de tilsvarende ethyl- og butyl-estere.

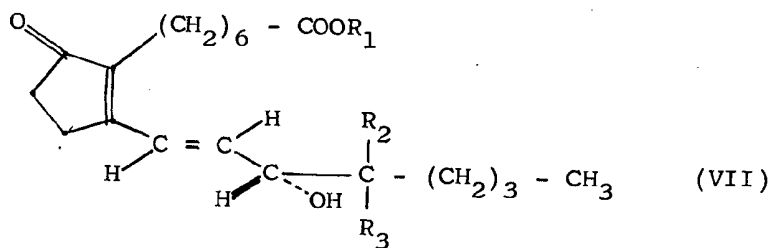
Eksempel 3 16-methyl-PGB<sub>1</sub>-natriumsalt

En oppløsning av 16-methyl-PGB<sub>1</sub> i vann-ethanolblanding (1:1) ble avkjølt til 5°C og nøytralisert med en ekvivalent mengde 0,1 N vandig natriumhydroxydoppløsning. Den nøytrale oppløsning ble fordampet, hvorved titelforbindelsen ble erholdt.

Ved å følge den angitte fremgangsmåte, men anvende kaliumhydroxyd, kalciumhydroxyd, tetramethylammoniumhydroxyd og benzyltrimethylammoniumhydroxyd i stedet for natriumhydroxyd, ble de tilsvarende salter av 16-methyl-PGB<sub>1</sub> erholdt.

P a t e n t k r a v

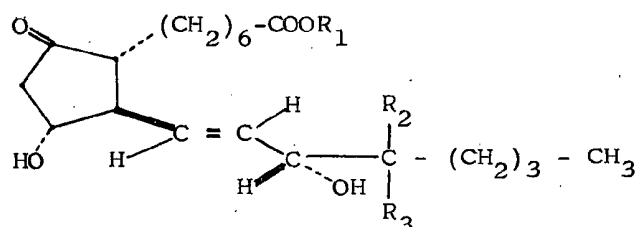
Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive prostaglandinderivater av formelen:



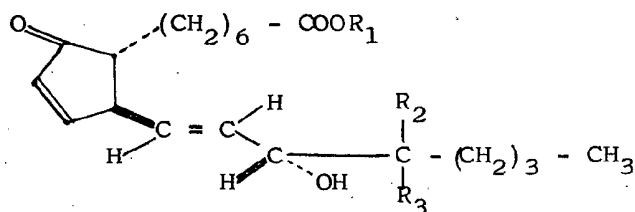
eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav, hvor R<sub>1</sub> er hydrogen eller alkyl med fra 1 til 8 carbonatomer, R<sub>2</sub> er hydrogen, methyl eller ethyl og R<sub>3</sub> er methyl eller ethyl, og/eller farmakologisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse av formelen:

134619

10



eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav, hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  er som ovenfor angitt, eller en forbindelse av formelen:



eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav, hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  er som ovenfor angitt, omsettes med et basisk dehydratiseringsmiddel, og om ønsket, at en erholdt forbindelse av formel VII overføres til et farmakologisk akseptabelt salt, og at en fri syre av formel VII overføres til en lavere alkylester.