



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 135935

(51) Int. Cl.² C 07 C 177/00

(21) Patentsøknad nr. 1638/71

(22) Inngitt 03.05.71

(23) Løpedag 03.05.71

(41) Alment tilgjengelig fra 05.11.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 21.03.77

(30) Prioritet begjært 04.05.70, 14.05.70, USA, nr. 34518, 34549, 37307,
37308

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye
terapeutisk aktive 15-alkyl-prostaglandin-
derivater.

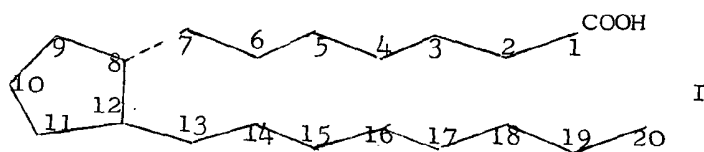
(71)(73) Søker/Patenthaver THE UPJOHN COMPANY,
301 Henrietta Street,
Kalamazoo, MI 49001,
USA.

(72) Oppfinner GORDON LEONARD BUNDY, Kalamazoo, MI,
JOHN EDWARD PIKE, Kalamazoo, MI,
WILLIAM PAUL SCHNEIDER, Kalamazoo, MI,
USA.

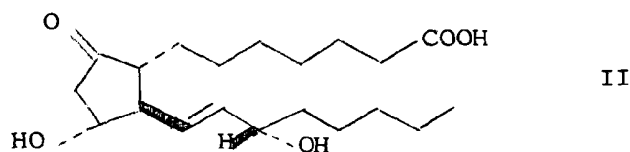
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 127862, 128221

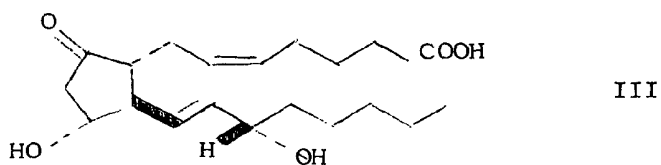
Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye derivater av prostansyre som har følgende struktur og atomnummerering:



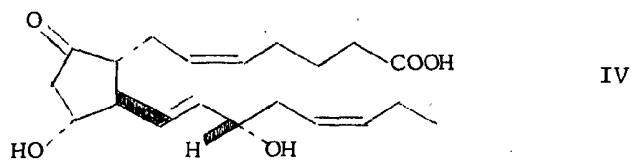
Forskjellige derivater av prostansyre er kjent innen faget. Disse kalles prostaglandiner. Se f.eks. Bergström et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968), og henvisninger angitt der. Eksempelvis har prostaglandin E_1 (PGE_1) følgende struktur:



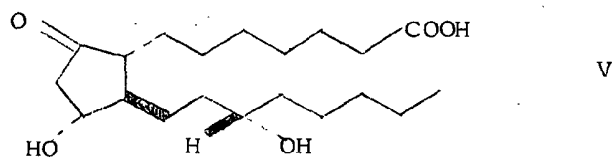
Prostaglandin E_2 (PGE_2) har følgende struktur:



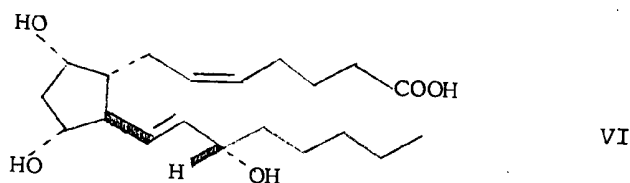
Prostaglandin E_3 (PGE_3) har følgende struktur:



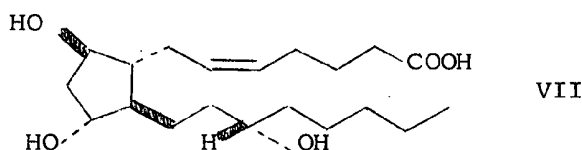
Dihydroprostaglandin E_1 (dihydro- PGE_1) har følgende struktur:



Prostaglandiner med et sekundært α - eller β -hydroxyl i stedet for oxogruppen in ringen til prostaglandin E er også kjent. Disse kalles prostaglandin F. F.eks. har prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$) følgende struktur:



Prostaglandin $F_{2\beta}$ ($\text{PGF}_{2\beta}$) har følgende struktur:



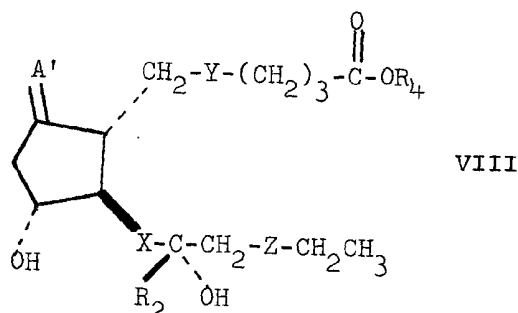
Prostaglandin F_{α} og F_{β} tilsvarende PGE_1 , PGE_2 , PGE_3 og dihydro- PGE_1 er også kjent.

I formelene II til VII, angir stiplete linjer til cyclopentanringen substituenten i α -konfigurasjon, dvs. under cyclopentanringens plan. Heltrukne linjer til cyclopentanringen angir substituenten i β -konfigurasjon, dvs. over cyclopentanringens plan. Den sidekjedete hydroxyl ved C-15 i formlene II til VII er i S-konfigurasjon. Se Nature, 212, 38 (1966) hvor prostaglandinenes stereokjemi er diskutert.

De kjente prostaglandinmolekyler har hver flere assymetriske sentra, og kan foreligge i den racemiske form og i hver av de to enantiomere former, dvs. den høyredreie og venstredreie form. Som angitt i de opptrukne formler, representerer hver av formlene II til VII den spesielle optisk aktive form av den prostaglandin som erholdes fra visse pattedyrvev, f.eks. fra saueblærekjertler, svineunger, eller menneskelig sædplasma, eller ved carbonylreduksjon og/eller dobbeltbinding-reduksjon av et således erholdt prostaglandin. Se f.eks. Bergström et al., som angitt ovenfor. Speilbilde av hver av formlene II til VII vil følgelig representere den andre enantiomer av prostaglandinet. Den racemiske form av et prostaglandin kan inneholde likt antall av begge de enantiomere molekyler, og en av

formlene II til VII og speilbildet av denne formel er nødvendig for å angi korrekt det tilsvarende racemiske prostaglandin. For letthets skyld herefter angir uttrykkene PG_1 , PGE_2 , PGE_3 , dihydro- PGE_1 , $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$, $PGF_{3\alpha}$, dihydro- $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{1\beta}$, $PGF_{2\beta}$, $PGF_{3\beta}$ og dihydro- $PGF_{1\beta}$ den optisk aktive form av dette prostaglandin med den samme absolutte konfigurasjon som PGE_1 erholdt fra pattedyr-vev. Når der henvises til den racemiske form av et av disse prostaglandiner, er ordet "racemisk" plassert foran prostaglandinnavnet, eksempelvis racemisk PGE_2 eller racemisk $PGF_{2\alpha}$.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk aktive prostaglandinforbindelser av den generelle formel:



eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav,

hvor A' er $=O$ eller , X er trans- $CH=CH$ og Y og Z begge er $-CH_2CH_2-$, eller X er trans- $CH=CH-$ og Y er cis- $CH=CH-$ og Z er $-CH_2CH_2-$,

R_2 er methyl eller ethyl og hvor R_4 er hydrogen eller alkyl med 1 - 8 carbonatomer eller et farmakologisk akseptabelt kation, og hvor OH-gruppen ved C-15 har α - eller β -konfigurasjon, unntatt 15(S)-15-methyl- PGE_1 , og 15(S)-15-methyl- $PGF_{1\alpha}$, og deres alkylestere.

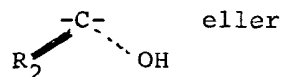
Et markant kjennetegn på alle de kjente prostaglandiner er den sekundære hydroxylgruppe ved C-15, dvs. atomgrupperingen

 OH. Prostaglandiner som erholdes fra dyrevev, inneholder alltid denne atomgruppering. I motsetning inneholder hver av de nye prostasyrederivater ifølge denne oppfinnelse en tertiær hyd-

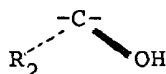
135935

4

roxylgruppe ved C-15, dvs. atomgrupperingen



den tilsvarende R-konfigurasjon



, hvor R_2 er methyl

eller ethyl.

Disse nye prostansyrederivater kan følgelig for letthets skyld betegnes 15-methyl-prostaglandiner eller 15-ethyl-prostaglandiner, f.eks. 15-methyl-PGE₂, 15-ethyl-PGF_{2α} og 15-methyl-15(R)-PGF_{2α}.

Som det var tilfelle med forbindelser av formlene II til VII, angir formel VIII de optisk aktive prostansyrederivater med den samme absolutte konfigurasjon som PGE₁ erholdt fra pattedyrvev. Disse nye prostansyrederivater av formel VIII ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter også de tilsvarende racemiske forbindelser. En av formlene pluss speilbildet av denne formel er nødvendig for å beskrive en racemisk forbindelse. Når det for letthetsskyld herefter benyttes ordet "racemisk" foran navnet på en av de nye prostansyrederivater, er dette for å angi en racemisk forbindelse som er representert ved kombinasjon av den bestemte formel VIII og speilbildet av denne formel. Når ordet "Racemisk" ikke er plasert foran forbindelsens navn, er dette for å angi en optisk aktiv forbindelse angitt bare ved den enkelte formel VIII og med den samme absolutte konfigurasjon som PGE₁ erholdt fra pattedyrvev.

PGE₁, PGE₂, PGE₃, dihydro-PGE₁ og tilsvarende PGF_α og PGF_β-forbindelser og deres estere og farmakologisk akseptable salter er meget kraftige til å frembringe forskjellige biologiske reaksjoner.

På grunn av disse biologiske aktiviteter er de kjente prostaglandiner anvendbare for å studere, beskytte mot, kontrollere eller lindre et vidt spektrum av sykdommer og uønskede fysiologiske forhold i fugler og pattedyr, innbefattet mennesker, husdyr, kjæledyr og zoologiske eksemplarer og i laboratoriedyr, f.eks. mus, rotter, kaniner og aper.

De nye 15-methyl og 15-ethyl prostaglandinanaloge omfattet av formel VIII frembringer de samme biologiske reaksjoner som ovenfor beskrevet for de tilsvarende kjente prostaglandiner.

Ved å følge den prosedyre som er beskrevet i "Inhibition of Gastric Secretion by Prostaglandins" av Rober et al. i The American Journal of Digestive Diseases, New Series Vol 12, No. 10, October 1967, og administrere de i den etterfølgende tabell angitte forbindelser i den angitte mengde, ble følgende resultater erholdt:

Antisekresjonsdata (hunder)		
<u>Administrering</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>% forandring</u>
50 µg/kg p.o.	15-methyl-15(R)- PGE ₂	-50
	PGE ₂ methylester	-33
	15(R)-PGE ₂ methyl- ester	+ 8
120 µg/kg p.o.	15-methyl-15(R)- PGE ₁ methylester	-100
	15(R)-PGE ₁ methyl- ester	0

Som det fremgår av de ovenfor angitte resultater er 15(R)-15-methyl-PGE₂ methylester mer effektiv enn PGE₂ methyl-ester som inhibitor for mavesaftsekresjon hos hunder samtidig som 15(R)-PGE₂ methylester ikke er effektiv. Likeledes fremgår det at 15(R)-15-methyl-PGE₁ methylester er meget effektiv i motsetning til 15(R)-PGE₁ methylester som er ineffektiv.

Angivelsen "% forandring" er beregnet på volumet av mavesaftsekresjon pr. tidsenhet erholdt etter behandling med den angitte forbindelse, sammenlignet med sekresjonen før administrering av forbindelsen. Således angitt "-100 %" fullstendig inhibering av mavesaftsekresjonen.

For å bestemme den svangerskapshindrende aktivitet til forbindelsene fremstillet ifølge oppfinnelsen sammenlignet med kjente prostaglandiner ble følgende forsøk utført:

Oppløsninger av testforbindelsen ble fremstillet ved å oppløse forbindelsen i 0,05 ml ethanol pr. mg av forbindelsen, og derefter fortynne oppløsningen med fysiologisk saltvann inntil 0,5 ml av den resulterende oppløsning inneholdt den ønskede mengde av forbindelsen. Hver oppløsning ble administrert i en enkel

135935

6

0,5 ml injeksjon til hver av 6 eller 8 drektige Golden hamstere ved den fjerde dag av drektighet. På den 8.dag ble hver av de 6 eller 8 hamstere avlivet, uterus ble tatt ut og åpnet og nærvær eller fravær av implantasjonssteder ble observert i begge livmorhorn.

Ved denne prosedyre viste kontrolldyr vanligvis 12 - 14 implantasjonssteder. De anvendte forbindelser og de erholdte MED (mg) dvs. minimal effektiv dose til fullstendig å forhindre drektighet i hamster er som følger:

<u>Forbindelse</u>	<u>MED (mg)</u>
15-methyl-15(S)-PGF _{2α}	0,5
PGF _{2α}	100
15-methyl-15(R)-PGF _{2α}	13
PGF _{2α}	100
15(R)-PGF _{2α}	400
15-methyl-15(S)-PGE ₂	6
PGE ₂	200

Som det fremgår av ovenstående tabell er forbindelsen som fremstilles ved foreliggende fremgangsmåte kjennetegnet ved en meget høy svangerskapshindrende aktivitet.

De nye PGE- og PGF_α-analoge som omfattes av formelen VIII, benyttes som ovenfor beskrevet i den frie syreform, eller i form av alkylester. Når esterformen benyttes, kan en hvilken som helst alkylester anvendes hvor alkyl delen inneholder 1 - 8 carbonatomer, dvs. methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl og isomere former derav. Imidlertid foretrekkes det at esteren er alkyl med 1 - 4 carbonatomer. Av disse er methyl og ethyl spesielt foretrukne for optimal absorpsjon av forbindelsen i legemet eller det eksperimentelle animale system.

Farmakologisk akseptable salter av disse prostaglandinanalogue som er anvendbare for de ovenfor beskrevne formål, 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, sink og jern er innen rammen for denne oppfinnelse.

Farmakologisk akseptable aminkationer er de som avledes fra primære, sekundære eller tertiære aminer. Eksempler på egnete aminer er methylamin, dimethylamin, trimethylamin, ethylamin, dibutylamin, triisopropylamin, N-methylhexylamin, decylamin, dodecylamin, allylamin, crotylamin, cyclopentylamin, dicyclohexylamin, benzylamin, dibenzylamin, α -fenylethylamin, β -fenylethylamin, ethylendiamin, diethylentriamin o.l. alifatiske, cycloalifatiske og aralifatiske aminer inneholdende opptil 18 carbonatomer, såvel heterocykliske aminer, f.eks. piperidin, morfolin, pyrrolidin, piperazin, og lavere alkylderivater derav, f.eks. 1-methylpiperidin, 4-ethylmorfolin, 1-isopropylpyrrolidin, 2-methylpyrrolidin, 1,4-dimethylpiperazin, 2-methylpiperidin o.l., 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-propandiol, 2-amino-2-methyl-1-propanol, tris(hydroxymethyl)aminomethan, N-fenylethanolamin, N-(p-tert-amylfenyl)diethanolamin, galactamin, N-methylglucamin, N-methylglucosamin, efedrin, fenylefrin, epinefrin, procain o.l.

Eksempler på egnete farmakologisk akseptable kvaternære ammoniumkationer er tetramethylammonium, tetraethylammonium, benzyltrimethylammonium, fenyltriethylammonium o.l.

Som tidligere angitt administreres prostaglandinanalogene på forskjellige måter for forskjellige formål, f.eks. intravenöst, intramuskulært, subcutant, oralt, intravaginalt, rektalt, bukkalt, sublingvalt, topisk og i form av sterile implantasjoner for forlenget virkning.

For intravenøs injeksjon eller infusjon foretrekkes sterile vandige isotoniske løsninger. For dette formål foretrekkes det, på grunn av øket vann-løselighet, å benytte den fri syreform eller be-

nytte forbindelsene i form av farmakologisk akseptable salter. For subcutant eller intramuskulær injeksjon, benyttes sterile løsninger eller suspensjoner av syren, saltet eller esterformen i vandig eller ikke-vandig medium. Tabletter, kapsler og flytende preparater slike som siruper, eliksirer og enkle løsninger, med de vanlige farmasøytiske bærere benyttes for oral eller sublingval administrering. For rektal eller vaginal administrering benyttes stikkpiller, tamponger, ringanordninger og preparater beregnet på å utvikle stöv eller skum eller for å benyttes til utskilling, hvor disse fremstilles etter kjente metoder innen faget. For vevimplantasjoner benyttes en steril tablett eller silicongummikapsel eller annet middel inneholdende eller impregnert med den aktive substans.

De nye PGE-syrer og alkylestere av formel VIII

hvor A er =O

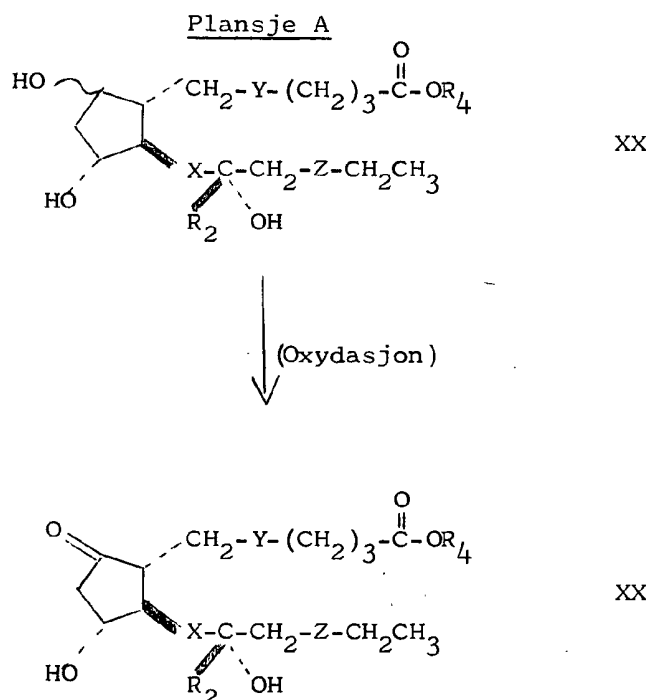
fremstilles ved oxyda-

sjon av tilsvarende PGF_α- eller PGF_β-syrer og alkylestere. For dette formål anvendes et oxydasjonsmiddel som selektivt oxyderer sekundære hydroxylgrupper til carbonylgrupper i nærvær av carbon-carbon-dobbelbindinger. Disse overføringer er vist i plansje A hvor formlene XX og XXI innbefatter optisk aktive forbindelser som vist og racemiske forbindelser av disse formler og speilbilde av disse, og også 15-epimerene av begge disse, dvs. hvor konfigurasjonen ved C-15 er R istedenfor S som vist. Også i plansje A, er R₂ methyl eller ethyl, R₄ er hydrogen eller alkyl med 1 - 8 carbonatomer, X er trans-CH=CH- og Y og Z er begge -CH₂CH₂-, eller X er trans-CH=CH-, Y er cis-CH=CH-, og Z er -CH₂CH₂-, og  angir binding av hydroxyl til ringen i α- eller β-konfigurasjon.

Ved overføringene i plansje A foretrekkes det å anvende β-isomerene av reaktant XX som utgangsmaterialer, selv om de tilsvarende α-isomerer også kan benyttes for dette formål.

Anvendbare oxydasjonsmidler for overføringene i plansje A er kjent innen faget. Et spesielt anvendbart reagens for dette formål er Jones reagenset, dvs. forsuret kromsyre. Se J. Chem. Soc. 39 (1946). Aceton er en egnet fortynner for dette formål, og det benyttes et svakt overskudd over den nødvendige mengde for å oxydere en av de sekundære hydroxylgrupper av reaktanten av formel XX. Reaksjonstemperaturen må være minst så lav som 0° C. Foretrukne reaksjonstemperaturer er innen området -10° til -50° C. Oxydasjonen forløper hurtig og er vanligvis fullført innen 5 til 20 minutter.

Overskudd av oxydanten destrueres f.eks. ved tilsats av en lavere alkanol, fortrinnsvis isopropylalkohol, og PGE-produktet av formel XXI isoleres ved konvensjonelle metoder.



Eksempler på andre oxydasjonsmidler som er anvendbare ved de i plansje A angitte reaksjoner, er sølvcarbonat på celitt (Chem. Commun. 1102 (1969)), blandinger av kromtrioxyd og pyridin (Tetrahedron Letters 3363 (1968), J. Am. Chem. Soc. 75, 422 (1953), og Tetrahedron, 18, 1351 (1962)), blandinger av svoveltrioxyd i pyridin og dimethylsulfoxyd (J. Am. Chem. Soc. 89, 5505 (1967)), og blandinger av dicyclohexylcarbodiimid og dimethylsulfoxyd (J. Am. Chem. Soc. 87, 5661 (1965)).

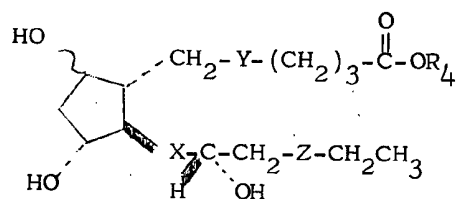
De nye PGF_a -syrer og estere av formel VIII
 hvor A er

fremstilles ved den reaksjonsrekke som er vist i plansje B, hvor formlene XXII til XXVI innbefatter optisk aktive forbindelser som vist og racemiske forbindelser av disse formler og speilbildet av disse. I plansje B er R₂ methyl eller ethyl, R₄ er hydrogen eller alkyl med 1 - 8 carbonatomer, X er trans-CH=CH-, og

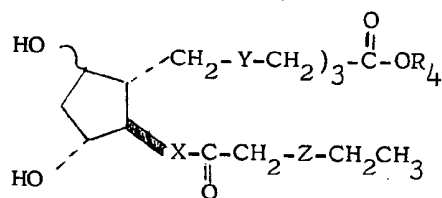
135935

10

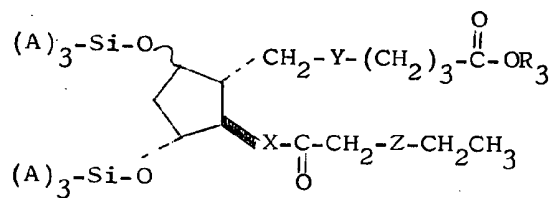
Y og Z er begge $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, eller X er trans-CH=CH- , Y er cis-CH=CH- og Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, og  angir binding av hydroxyl til ringen i α - eller β -konfigurasjon. I plansje B er A alkyl med 1 - 4 carbonatomer, aralkyl med 7 - 12 carbonatomer, fenyl, eller fenyl substituert med 1 eller 2 fluor, klor, eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, og R_3 er alkyl med 1 - 8 carbonatomer, eller $-\text{Si}(\text{A})_3$ hvor A er som ovenfor angitt. De forskjellige A av en $-\text{Si}(\text{A})_3$ -del er like eller forskjellige. F.eks. kan $-\text{Si}(\text{A})_3$ være trimethylsilyl, dimethylfenylsilyl eller methylfenylbenzylsilyl.

Plansje B

(oxydasjon)

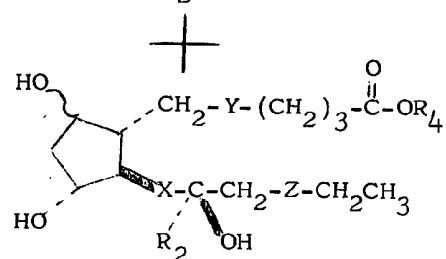
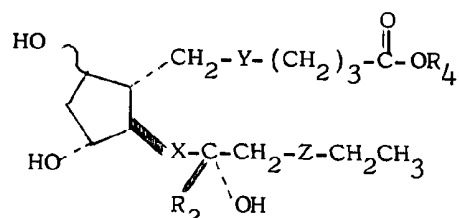


(silylering)



R_2MgX

(hydrolyse)



Eksempler på alkyl med 1 - 4 carbonatomer er methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl og tert-butyl. Eksempler på aralkyl med 7 - 12 carbonatomer er benzyl, fenethyl, α -fenylethyl, 3-fenylpropyl, α -naphthylmethyl og 2-(β -naphthyl)ethyl. Eksempler på fenyl substituert med 1 eller 2 fluor, klor eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer er p-klorfenyl, m-fluorfenyl, o-tolyl, 2,4-diklorfenyl, p-tert-butylfenyl, 4-klor-2-methylfenyl og 2,4-diklor-3-methylfenyl.

I plansje B er de sluttelige PGF_α -produkter de som omfattes av formlene XXV og XXVI.

De optisk aktive utgangsreaktanter av formel XXII i plansje B, dvs. $\text{PGF}_{1\alpha}$, $\text{PGF}_{1\beta}$, $\text{PGF}_{2\alpha}$, $\text{PGF}_{2\beta}$, $\text{PGF}_{3\alpha}$, $\text{PGF}_{3\beta}$, dihydro- $\text{PGF}_{1\alpha}$ og dihydro- $\text{PGF}_{1\beta}$ og deres alkylestere er kjent innen faget eller fremstilles ved kjente metoder innen faget. Se f.eks. Bergström et al., angitt ovenfor, US patent nr. 3.069.322 og britisk søknad nr.

1.040.544. De racemiske utgangsreaktanter av formel XXII i plansje B, dvs. racemisk $\text{PGF}_{1\alpha}$, racemisk $\text{PGF}_{1\beta}$, racemisk $\text{PGF}_{2\alpha}$, racemisk $\text{PGF}_{2\beta}$, racemisk $\text{PGF}_{3\alpha}$ og racemisk $\text{PGF}_{3\beta}$ og deres alkylestere er kjent innen faget eller fremstilles ved kjente metoder. Se f.eks. Just et al., Journal of the American Chemical Society 91, 5364 (1969), Corey et al., Journal of the American Chemical Society 90, 3245, (1968), Schneider et al., Chemical Communications (Great Britain), 304 (1969) og Axen, Chemical Communications, 602 (1970).

Racemisk dihydro- $\text{PGF}_{1\alpha}$ og racemisk dihydro- $\text{PGF}_{1\beta}$ og deres estere fremstilles ved katalytisk hydrogenering av de tilsvarende racemiske $\text{PGF}_{1\alpha}$ eller $\text{PGF}_{2\alpha}$ og $\text{PGF}_{1\beta}$ eller $\text{PGF}_{2\beta}$ -forbindelser, f.eks. i nærvær av 5 % palladium på kull-katalysator i ethylacetat-løsning ved 25°C og 1 atmosfæres hydrogentrykk.

Disse kjente syrer og estere av formel XXII overføres til de tilsvarende mellomprodukter, nemlig 15-oxosyrer og estere av formel XXIII ved oxydasjon med reagenser slike som 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, aktivert mangandioxyd, eller nikkelperoxyd (se Fieser et al., "Reagents for Organic Synthesis," John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., s. 215, 637 og 731. Alternativt, - og spesielt for reagenser av formel XXII hvor X, Y og Z alle er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, utføres disse oxydasjoner i nærvær av 15-hydroxyprostaglandindehydrogenase fra svinelunger (se Arkiv für Kemi 25, 293 (1966)). Disse reagenser benyttes ifølge kjente fremgangsmåter innen faget. (Se f.eks. J. Biol. Chem. 239, 4097 (1964)).

Ifølge plansje B, overføres mellomproduktforbindelsen av formel XXIII til et silylderivat av formel XXIV ved kjente fremgangsmåter innen faget. Se f.eks. Pierce, "Silylation of Organic Compounds," Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois (1968). Begge hydroxygrupper i reaktanten av formel XXIII overføres derved til $-O-Si-(A)_3$ -grupper hvor A er som ovenfor angitt, og tilstrekkelig silyleringsmiddel benyttes for det formål ifølge kjente fremgangsmåter. Når R_4 i mellomproduktet av formel XXIII er hydrogen, overføres den derved definerte $-COOH$ -gruppe til $-COO-Si-(A)_3$, idet ytterligere silyleringsmiddel benyttes for dette formål. Denne siste overføring avhjelpest ved overskudd av silyleringsmiddel og langvarig behandling. Når R_4 i formel XXIII er alkyl, vil også R_3 i formel XXIV være alkyl. De nødvendige silyleringsmidler for disse overføringer er kjent innen faget eller fremstilles ved kjente fremgangsmåter. Se f.eks. Post, "Silicones and Other Organic Silicon Compounds," Reinhold Publishing Corp., New York, N.Y. (1949).

Ifølge plansje B, overføres silylmellomforbindelsen av formel XXIV til sluttforbindelsene av formel XXV + XXVI ved først omsetning av silylforbindelsen med et Grignard-reagens av formel R_2MgX hvor R_2 er methyl eller ethyl, og X er klor, brom eller jod. For dette formål foretrekkes det at X er brom. Denne reaksjon utføres ved vanlige fremgangsmåter ved Grignard-reaksjoner, idet det benyttes diethylether som reaksjonsløsningsmiddel og mettet vandig ammoniumkloridløsning for å hydrolysere Grignard-komplekset. Den resulterende disilyl- eller trisilyl tertiære alkohol hydrolyseres deretter med vann for å fjerne silylgruppen. For dette formål er det fordelaktig å benytte en blanding av vann og tilstrekkelig av et vann-blandbart løsningsmiddel, f.eks. ethanol for å gi en homogen reaksjonsblanding. Hydrolysen fullføres vanligvis fra 2 til 6 timer ved $25^{\circ}C$, og utføres med fordel i en atmosfære av en inert gass, f.eks. nitrogen eller argon.

Blandingen av 15-S og 15-R-isomerer erholdt ved denne Grignard-reaksjon og hydrolyse separeres ved kjente fremgangsmåter innen faget for adskillelse av blandinger av prostansyrederivater, f.eks. ved kromatografi på nøytral silica gel. I enkelte tilfeller kan de lavere alkyl-estere, spesielt methylestere av et par 15-S og 15-R-isomerer lettere fraskilles ved silica gel-kromatografi enn de tilsvarende syrer. I disse tilfeller er det fordelaktig å foretrekke blandingen av syrer som nedenfor beskrevet, fraskille de to

estere og derefter, hvis ønskes, forsåpe estrene ved kjente fremgangsmåter innen faget for forsåpning av prostaglandin F.

Som angitt ovenfor, leder fremgangsmåtene ifølge plansjene A og B enten til syrer ($R_4 =$ hydrogen) eller til alkyl-estere ($R_4 =$ alkyl med 1 - 8 carbonatomer). Når en PGF-syre av formel XXV eller XXVI (plansje B) eller en PGE-syre av formel XXI (plansje A) er fremstilt og en alkyl-ester er ønsket, utføres forestringen med fordel ved gjensidig påvirkning av syren og det passende diazohydrocarbon. Eksempelvis fremstilles methylestrene når diazomethan benyttes. Tilsvarende bruk av diazoethan, diazobutan og 1-diazo-2-ethylhexan gir ethyl, butyl, og 2-ethylhexyl-estere.

Forestring med diazohydrocarboner utføres ved å blande en oppløsning av diazohydrocarbonene i et egnet inert løsningsmiddel, fortrinnsvis diethylether, med syrereaktanten, fortrinnsvis i den samme eller en forskjellig inert fortynner. Etter at forestringsreaksjonen er fullført, fjernes løsningsmidlet ved fordampning, og esteren renses, hvis ønskes, ved kjente fremgangsmåter, fortrinnsvis ved kromatografi. Det foretrekkes at kontakttiden mellom syre-reaktantene og diazohydrocarbonene ikke er lenger enn nødvendig for å sikre den ønskede forestring, fortrinnsvis omkring ett til ti minutter, for å unngå uønskede molekylforandring. Diazohydrocarboner er kjent innen faget eller kan fremstilles ved kjente fremgangsmåter. Se f.eks. Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., Vol. 8, s. 389 - 394 (1954).

En alternativ fremgangsmåte for forestring av carboxylgruppen i PGF- eller PGE-forbindelsene omfatter overføring av den fri syre til det tilsvarende sølvsalt, fulgt av gjensidig påvirkning av dette salt og et alkyljodid. Eksempler på egnede jodider er metyljodid, ethyljodid, butyljodid, isobutyljodid, tert-butyljodid o.l. Sølvsaltene fremstilles etter kjente fremgangsmåter, f.eks. ved oppløsning av syren i kald fortynnet vandig ammoniakk,

fordampning av overskudd ammoniakk ved redusert trykk, og deretter tilsetning av den stökiometriske mengde sölvnitrat.

De nye syrene av formel VIII (R_1 er hydrogen) overføres til farmakologisk akseptable salter ved nöytralisering med passende mengder av den tilsvarende uorganiske eller organiske base, eksempler på disse tilsvarende kationer og aminer som er tidligere angitt. Disse overføringer utföres ved forskjellige kjente fremgangsmåter innen faget som vanligvis benyttes ved fremstilling av uorganiske, dvs. metall- eller ammonium-salter, syreaminaddisjons-salter og kvaternære ammoniumsalter. Valget av fremgangsmåte avhenger delvis av löselighetsegenskapene til det spesielle salt som skal fremstilles. Når det gjelder uorganiske salter, er det vanlig å löse syren i vann innehöddende den stökiometriske mengde av et hydroxyd, karbonat eller bicarbonat tilsvarende det önskede uorganiske salt. F.eks. gir anvendelse av natriumhydroxyd, natriumkarbonat eller natriumbicarbonat en opplösning av natriumsaltet til det tilsvarende prostansyrederivat. Fordampning av vannet eller tilsetning av et vann-blandbart lösningsmiddel av moderat polaritet, f.eks. en lävare alkanol eller en lävare alkanon gir det faste uorganiske salt hvis den form er önsket.

For å fremstille aminsalt, löses syren i et egnet lösningsmiddel av enten moderat eller lav polaritet. Eksempler på de förstnevnte er ethanol, aceton og ethylacetat. Eksempler på de sistnevnte er diethylether og benzen. Det tilsettes deretter minst en stökiometrisk mengde av aminet tilsvarende det önskede kation til denne opplösning. Hvis det resulterende salt ikke bunnfelles, erholdes det vanligvis i fast form ved tilsetning av en blandbar fortynner av lav polaritet eller ved fordampning. Hvis aminet er relativt flyktig, fjernes lett et hvilket som helst overskudd ved fordampning. Det foretrekkes å benytte stökiometriske mengder av de mindre flyktige aminer.

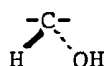
Salter hvor kationet er kvaternært ammonium fremstilles ved å blande syren med den stökiometriske mengde av det tilsvarende kvaternære ammoniumhydroxyd i vannopplösning, fulgt av fordampning av vannet.

I det etterfølgende illustreres først fremstilling av utgangsmaterialer og mellomprodukter, hvorpå de derefter følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Infrarøde absorpsjonsspektra avleses på en Perkin-Elmer-modell 421 infrarød spektrofotometer. Ufortynnede prøver av væskene og oljene benyttes. Der benyttes mineralolje (Nujol) oppslemninger av de faste stoffer.

NMR-spektra avleses på et Varian A-60 spektrofotometer med tetramethylsilan som standard og ved bruk av oppløsningsmidler som angitt nedenfor. Massespektra avleses på et Atlas CH-4 massespektrometer med en TO-4-kilde (ioniseringsspenning 70 ev).

Uttrykket "15-oxo-" før forbindelsesnavn, f.eks. 15-oxo-PGF_{1α} henviser til en prostaglandinanalogue hvor delen



ved 15-stillingen er overført til



Fremstilling av utgangsmaterialer

1) 15-oxo-PGF_{1α}

463 mg 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon ble tilsatt en oppløsning av 600 mg PGF_{1α} i 30 ml dioxan. Blandingen ble omrørt 24 timer ved 50°C under nitrogenatmosfære, og derefter avkjølt til 20°C og filtrert. Det filtrerte faste stoff ble vasket med diklormethan. Fordampning av det kombinerte filtrat og vaskinger ved redusert trykk ga 650 mg av et bunnfall som ble kromatografert på 150 g silicagel (Silicar CC-4; Mallincrodt), eluert med 50 % ethylacetat i Skellysolve B (en blanding av isomere hexaner). Fordampning av eluatene ga 545 mg 15-oxo-PGF_{1α}. Infrarød absorpsjon ved 3400, 2660, 1700, 1660, 1620, 1460, 1410, 1375, 1285, 1250, 1185, 1120, 1070 og 980 cm⁻¹.

2) 15-oxo-PGF_{1β}

1,0 g 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon ble tilsatt en oppløsning av 1,3 g PGF_{1β} i 80 ml dioxan. Blandingen ble omrørt 24 timer ved 50°C under nitrogenatmosfære, og derefter avkjølt til 20°C og filtrert. De filtrerte faste stoffer ble vasket med diklormethan. Fordampning av det kombinerte filtrat og vaskinger ved redusert trykk ga 1,6 g av et bunnfall som ble kromatografert på 400 g silicagel (Silicar CC-4; Mallincrodt),

eluering med 75 % ethylacetat i Skellysolve B. Fordampning av eluatene ga 1,15 g 15-oxo-PGF_{1β}. Infrarød absorpsjon ved 3380, 2660, 1720, 1705, 1665, 1620, 1460, 1405, 1370, 1325, 1285, 1235, 1190, 1080, 1040 og 980 cm⁻¹.

3) 15-oxo-PGF_{2α}

Ved å følge den i 1) angitte fremgangsmåte ble PGF_{2α} oxydert til 15-oxo-PGF_{2α}. Infrarød absorpsjon ved 3400, 2660, 1705, 1660, 1625, 1405, 1375, 1320, 1290, 1245-1225, 1215-1175, 1115, 1075, 1050 og 980 cm⁻¹.

4) 15-oxo-PGF_{2β}

Ved å følge den i 1) angitte fremgangsmåte ble PGF_{2β} oxydert til 15-oxo-PGF_{2β}. Infrarød absorpsjon ved 3380, 3010, 2650, 1705, 1655, 1625, 1320, 1295, 1245-1225, 1190, 1085, 1040 og 980 cm⁻¹.

5) Tris-(trimethylsilyl)-derivater av 15-oxo-PGF_{1α}

En blanding av 11 ml hexamethyldisilazan og 2,2 ml trimethylklorsilan ble tilsatt en oppløsning av 545 mg 15-oxo-PGF_{1α} i 55 ml tetrahydrofuran. Denne blanding ble omrørt 16 timer ved 25°C under nitrogenatmosfære, og derefter filtrert. Filtratet ble fordampet ved redusert trykk. 50 ml xylen ble tilsatt bunnfallet og blandingen fordampet ved 60°C under redusert trykk. Denne tilsetning av xylen og fordampning ble gjentatt to ganger. Det resulterende bunnfall var tris-(trimethylsilyl)-derivat av 15-oxo-PGF_{1α}. Infrarød absorpsjon ved 1365, 1250 og 1180 cm⁻¹.

6) Tris-(trimethylsilyl)-derivater av 15-oxo-PGF_{1β}

Ved å følge den i 5 angitte fremgangsmåte ble 15-oxo-PGF_{1β} overført til tris-(trimethylsilyl)-derivatet. Infrarød absorpsjon ved 1725, 1680, 1635, 1375, 1250, 1180, 1065, 980, 840 og 750 cm⁻¹.

7) Tris-(trimethylsilyl)-derivater av 15-oxo-PGF_{2α}

Ved å følge den i 5) angitte fremgangsmåte ble 15-oxo-PGF_{2α} overført til tris-(trimethylsilyl)-derivatet. Infrarød absorpsjon ved 1725, 1680, 1635, 1250 og 845 cm⁻¹.

8) Tris-(trimethylsilyl)-derivater av 15-oxo-PGF_{2β}

Ved å følge den i 5) angitte fremgangsmåte ble 15-oxo-PGF_{2β} overført til tris-(trimethylsilyl)-derivatet. Infrarød absorpsjon ved 1725, 1680, 1635, 1250 og 845 cm⁻¹.

Eksempel 1 15-methyl-PGF_{1α} og 15-methyl-15(R)-PGF_{1α}

En 3 molar diethyletheroppløsning av methylmagnesiumbromid (0,55 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av tris-(trimethylsilyl)-derivatet av 850 mg 15-oxo-PGF_{1α} i 25 ml diethylether ved 25°C. Blandingen ble omrørt 30 minutter ved 25°C, hvorefter ytterligere 0,2 ml methylmagnesiumbromidoppløsning ble tilsatt, og omrøringen fortsatt ytterligere 30 minutter. Den resulterende reaksjonsblanding ble overført i 75 ml mettet, vandig ammoniumkloridoppløsning ved 0°C. Etter omrøring flere minutter ble blandingen ekstrahert gjentatte ganger med diethylether. De kombinerte diethyletherekstrakter ble vasket med mettet vandig natriumkloridoppløsning og derefter tørket med vannfritt natriumsulfat. Fordampning av diethylether ga 910 mg av en gul olje som ble oppløst i 45 ml ethanol. Denne oppløsning ble fortynnet med 30 ml vann, og blandingen omrørt 4 timer ved 25°C. Ethanolen i den resulterende oppløsning ble fordampet ved redusert trykk, og det vandige gjenværende produkt ble mettet med natriumklorid og derefter ekstrahert med ethylacetat. Ekstraktet ble vasket med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørket med vannfritt natriumsulfat og fordampet under redusert trykk, og ga 640 mg av en blanding av 15-methyl-PGF_{1α} og 15-methyl-15(R)-PGF_{1α}. Infrarød absorpsjon ved 3280, 2600 og 1710 cm⁻¹.

Blandingen av 15-methyl-PGF_{1α} og 15-methyl-15(R)-PGF_{1α} ble løst i 50 ml diethylether og kjølt til 0°C. Overskudd diazomethan løst i diethylether ble deretter tilsatt, og blandingen ble holdt i 5 minutter ved 0°C og deretter 5 minutter ved 25°C. Løsningen ble fordampet i en nitrogenstrøm, og bunnfallet kromatografert på 550 g nøytral silica, eluert med 75 % ethylacetat i Skellysolve B. Fordampning av eluatfraksjonene ga henholdvis 127 mg av 15-methyl-15(R)-PGF_{1α}-methylester, 150 mg av en blanding av 15-methyl-15(R)-PGF_{1α}-methylester og 15-methyl-PGF_{1α}-methylester og 228 mg av 15-methyl-PGF_{1α}-methylester. Den sistnevnte krystalliserte ved henstand, med smeltepunkt 72 - 75°C. Massespektrografiske molekyliontopper ved 366, 348, 317, 313, og 294.

Vandig kaliumhydroxydløsning (45 %, 0,9ml) ble tilsatt en løsning av 228 mg 15-methyl-PGF_{1α}-methylester i en blanding av 6,8 ml methanol og 2,2 ml vann under nitrogenstmosfære. Den resulterende oppløsning ble omrørt i 2 timer ved 25°C, og deretter overført i en større mengde vann. Den vandige blanding ble ekstrahert med ethylacetat, surgjort med 3 N saltsyre, mettet med natriumklorid, og deretter ekstrahert flere ganger med ethylacetat. De sistnevnte ethylacetatekstrakter ble blandet, vasket henholdsvis med vann og mettet vandig natriumkloridløsning, tørket med vannfritt natriumsulfat, og fordampet under redusert trykk. Det krystallinske produkt ble rekrystallisert fra en blanding av ethylacetat og Skellysolve B og ga 15-methyl-PGF_{1α}, smeltepunkt 81 - 83°C. Infra-rød absorpsjon ved 3410, 3300, 2650, 1705, 1305, 1290, 1275, 1255, 1220, 1195, 1125, 1074, 980 og 915 cm⁻¹, NMR-topper (dimethylformamid) ved 5,5 og 4,4 - 3,6 (multiflekk) σ : massespektrografisk molekyliontopper ved 643, 587 og 568.

Ved å følge den ovenfor angitte fremgangsmåte ble 15-methyl-15(R)-PGF_{1α}-methylester forsåpet til 15-methyl-15(R)-PGF_{1α}. Infra-rød absorpsjon ved 3380, 2650, 1710, 1460, 1410, 1375, 1275-1200, 1125, 1075, 1040 og 975 cm⁻¹. NMR-topper (dimethylformamid) ved 5,50 og 4,40 - 3,60 (multiflekk) σ : massespektrografiske molekyliontopper ved 352, 334, 316 og 263.

135935

20

Eksempel 2 15-methyl-PGF_{2α} og 15-methyl-15(R)-PGF_{2α}

Ved å følge den i eksempel 1 angitte fremgangsmåte ble først 500 mg av tris-(trimethylsilyl)-derivatet av 15-oxo-PGF_{2α} overført til en blanding av 15-methyl-PGF_{2α} og 15-methyl-15(R)-PGF_{2α}, og derefter til den tilsvarende blanding av methylestere. 520 mg av denne methylesterblanding ble kromatografert på 500 g nøytral silicagel (Merck), eluert henholdsvis med 2 liter av 20 %, 6 liter av 40 %, og 8 liter av 50 % ethylacetat i Skellysolve B. De tilsvarende eluater fra kolonnen ble kastet. Elueringen ble fortsatt henholdsvis med 4 liter av 50 % og 4 liter av 60 % ethylacetat i Skellysolve B og 5 liter av 60 % og 5 liter av 75 % ethylacetat i Skellysolve B, og derefter med 4 liter av 75 % ethylacetat i Skellysolve B, idet de tilsvarende eluater ble oppsamlet i 500 ml's fraksjoner. Elueringen ble ytterligere fortsatt med henholdsvis 5 liter av 75 % ethylacetat i Skellysolve B og med 6 liter 100 % ethylacetat, idet tilsvarende eluater ble oppsamlet i 200 ml's fraksjoner. Eluatfraksjonene 29 - 35 ble blandet og fordampet, hvorved der ble erholdt 109 mg 15-methyl-15(R)-PGF_{2α}-methylester. Eluatfraksjonene 39 - 67 ble blandet og fordampet, hvorved der ble erholdt 155 mg 15-methyl-PGF_{2α}-methylester.

Ved å følge den i eksempel 1 angitte fremgangsmåte ble 15-methyl-PGF_{2α}-methylester forsåpet og ga 15-methyl-PGF_{2α}; infrarød absorpsjon ved 3260, 2600, 1710, 1365, 1235, 1040 og 970 cm⁻¹, NMR-topper (deuterokloroform) ved 5,82, 5,65 - 5,15 (multiflekk), og 4,2 - 3,8 : massespektrografisk molekyliiontopper ved 350, 332 og 314.

Ved å følge den i eksempel 1 angitte fremgangsmåte ble 15-methyl-15(R)-PGF_{2α}-methylester forsåpet til 15-methyl-15(R)-PGF_{2α}; infrarød absorpsjon ved 3250, 2600, 1710, 1235, 1040 og 970 cm⁻¹, NMR-topper (deuterokloroform) ved 6,15 (singlett), 4,20 - 3,8 (multiflekk), og 0,90 (triplett).

Eksempel 315-methyl-PGF₁

En oppløsning av 95 mg 15-methyl-PGF_{1β} i 40 ml aceton ble avkjølt til -10°C. 0,1 ml Jones reagens (en oppløsning av 21 g kromanhydrid, 60 ml vann og 17 ml konsentrert svovelsyre), forkjølt til 0°C, ble tilsatt under kraftig omrøring. Etter 5 minutter ved -10°C viste et tynnskiktskromatografi på silicagel (eddiksyre:methanol:kloroform, 5:5:90) av en liten del av reaksjonsblandingen at ca. 50 % av reaksjonen var fullført. En tilsetning på 0,06 ml av Jones reagens ble tilsatt den fremdeles kolde reaksjonsblanding under omrøring, og blandingen ble omrørt ytterligere 5 minutter ved -10°C. 1 ml isopropylalkohol ble tilsatt den kolde reaksjonsblanding. Etter 5 minutter ble blandingen filtrert gjennom et lag av diatomésilica (Celitt). Filtratet ble fordampet ved redusert trykk, og det gjenværende produkt blandet med 5 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning. Blanding ble ekstrahert gjentatte ganger med ethylacetat, og de kombinerte ekstrakter ble vasket med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørket med vannfritt natriumsulfat og fordampet ved redusert trykk. Residuet ble kromatografert på 20 g nøytral silicagel, eluert med 50 % ethylacetat i Skellysolve B. Fordampning av eluatene ga 29 mg 15-methyl-PGE₁, massespektrografisk molekyliiontopper ved 350, 332, 317 og 261.

Eksempel 415-methyl-PGE₂

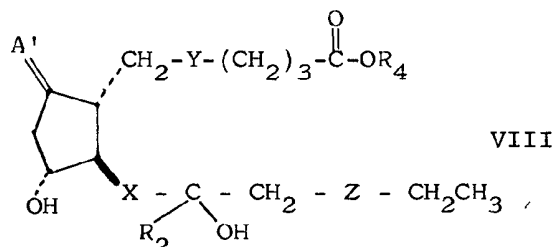
En oppløsning av 300 mg 15-methyl-PGF_{2β} i 100 ml aceton ble kjølt til -35°C. 0,2 ml Jones reagens ble tilsatt under kraftig omrøring, og omrøringen ble fortsatt 15 minutter. Ved dette punkt viste en liten prøve av reaksjonsblandingen ved tynnskiktskromatografi på silicagel (eddiksyre:methanol:kloroform, 5:5:90) at ca. 75 % av reaksjonen var fullført. Ytterligere

0,1 ml av Jones reagens ble tilsatt reaksjonsblandingen, og omrøringen ble fortsatt ved -35°C til en total reaksjonstid på 45 minutter. 1 ml isopropylalkohol ble tilsatt den kolde reaksjonsblanding som derefter fikk oppvarmes til 0°C og ble filtrert gjennom Celitt. Filtratet ble fordampet ved redusert trykk, og residuet oppløst i diklormethan. Denne oppløsning ble vasket med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørket med vannfritt natriumsulfat og fordampet ved redusert trykk. Hvert 50 mg av

residuet ble kromatografert på en tynnskiktsplate (20 x 20 cm: med et 1000 lag av nøytral silicagel), fremkaldt to ganger med A-IX oppløsningsmiddelsystem. Silicagelområdene inneholdende det ønskede produkt som vist ved tynnskiktskromatografi i mindre målestokk ble fjernet fra hver plate, blandet, plasert på toppen av en nøytral silicagelkolonne, og eluert gjennom kolonnen med 10 %'s methanol i ethylacetat. Fordampning av eluatet ga 15-methyl-PGE₂, infrarød absorpsjon ved 3400, 2650, 1725, 1600, 1460, 1380, 1280, 1250, 1150, 1125 og 1075 cm⁻¹, massespektrografisk molekyliontopper ved 366, 348, 330 og 259.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk aktive prostaglandinforbindelser av den generelle formel:



eller speilbildet av denne formel, og racemiske blandinger derav,

hvor A' er =O eller ,

X er trans-CH=CH-

og Y og Z begge er -CH₂CH₂-, eller X er trans-

CH=CH- og Y er cis-CH=CH- og Z er -CH₂CH₂-,

R₂ er methyl eller ethyl og hvor R₄ er hydrogen eller alkyl med

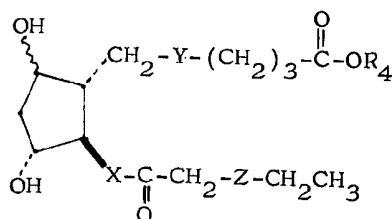
1 - 8 carbonatomer eller et farmakologisk akseptabelt kation, og

hvor OH-gruppen ved C-15 har α- eller β-konfigurasjon,

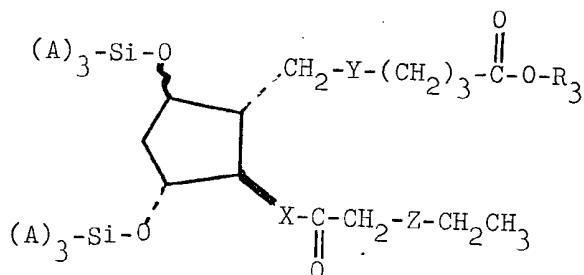
unntatt 15(S)-15-methyl-PGE₁ og 15(S)-15-methyl-PGF_{1α}, og deres al-

kylestere, k a r a k t e r i s e r t ved at når A' ,
er

1) silyleres en optisk aktiv forbindelse av generell formel:



eller speilbildet av denne formel, eller en racemisk blanding derav, hvori R_4 , X, Y og Z har de ovenfor angitte betydninger, og hvor $\sim$ betegner binding av hydroxylgruppen til ringen i alfa- eller beta-konfigurasjon, under dannelse av en optisk aktiv forbindelse av generell formel:



eller speilbildet av denne formel, eller en racemisk blanding derav, hvori X, Y og Z har de ovenfor angitte betydninger, A er alkyl med 1 - 4 carbonatomer, aralkyl med 7 - 12 carbonatomer, fenyl, fenyl substituert med 1 eller 2 fluor, klor eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, R_3 er alkyl med 1 - 8 carbonatomer eller $-\text{Si}-(\text{A})_3$ hvori A er som ovenfor angitt, og hvori $\sim$ betegner binding av $(\text{A})_3\text{-Si-O-}$ til ringen i alfa- eller beta-konfigurasjon,

2) det erholdte produkt fra trim1 omsettes med en forbindelse av generell formel: $\text{R}_2\text{MgX}'$, hvor X' er klor, brom eller jod, og R_2 er som ovenfor angitt, hvorefter

3) det erholdte reaksjonsprodukt fra trim2) hydrolyseres på i og for seg kjent måte,

og når A' er $=\text{O}$, omsettes reaksjonsproduktet fra trim3 med et reagens som selektivt oxyderer sekundært hydroxyl til carbonyl i nærvær av carbon-carbon dobbeltbindinger,

hvoretter, om ønsket, en erholdt karboxylsyre av formel VIII overføres til et farmakologisk akseptabelt salt.