



**NORGE**  
**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 152212**

(51) Int. Cl.<sup>4</sup> C 07 C 177/00

(21) Patentsøknad nr. 840258

(22) Inngitt 24.01.84

(24) Løpedag 09.07.79

(62) Avdelt fra søknad nr. 792283  
(patent 150.836).

(41) Alment tilgjengelig fra 11.01.80

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 13.05.85

(30) Prioritet begjært 10.07.78, USA, nr. 922957.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK  
AKTIVE (D1)-16-FENOKSY- OG 16-SUBSTITUERTE FENOKSY-  
9-KETO-PROSTATRIENSYREDERIVATER.**

(71)(73) Søker/Patenthaver **SYNTEX (U.S.A.) INC.,  
3401 Hillview Avenue,  
Palo Alto, CA 94304,  
USA.**

(72) Oppfinner **ALBERT R. VAN HORN, San Jose, CA,  
GABRIEL GARAY, Sunnyvale, CA,  
JOHN A. EDWARDS, Los Altos, CA,  
USA.**

(74) Fullmektig **Siv.ing. Lars Brevig,  
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.**

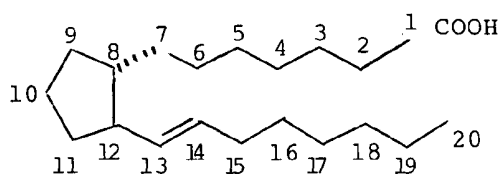
(56) Anførte publikasjoner **Ingen.**

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye terapeutisk virksomme 16-fenoksy- og 16-(o, m eller p)-substituerte fenoksyderivater av (dl)-9-keto-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihydrokso-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-triensyre.

5

Prostaglandiner er klassisk blitt beskrevet som kjemisk nærstående 20 karbonkjedede hydroksyfettsyrer med et basiskejelett slik man finner det i prostansyre:

10



15 Prostaglandiner som har en hydroksylgruppe i C-11 stillingen og en ketogruppe i C-9 stillingen, er kjent som PGE-seriene, mens de som har en hydroksylgruppe istedet for ketogruppen, er kjent som PGF-seriene, og blir ytterligere betegnet med et  $\alpha$ - eller  $\beta$ -suffiks for å angi konfigurasjonen på hydroksylgruppen i nevnte stilling. De naturlige  
20 forbindelser er  $\alpha$ -hydroksysubstituerte forbindelser.

Det kan være forskjellige grader av umettethet i molekylet, da spesielt ved C-5, C-13 og C-17, og umettetheten blir  
25 også angitt ved hjelp av et suffiks. Således vil f.eks. PGF<sub>1</sub> og PGE<sub>1</sub> seriene referere seg til prostansyrer med transolefinbinding ved C-13 stillingen, mens PGF<sub>2</sub> og PGE<sub>2</sub> seriene refererer seg til prostadiensyrer med en cis-olefinbinding i C-5 stillingen og en transolefinbinding ved  
30 C-13 stillingen. For en nærmere oversikt over prostaglandiner og definisjon av primære sådanne, se f.eks.

S. Bergström, "Recent Progress in Hormone Research 22", pp. 153-175 (1966) og "Science" 157, side 382 (1967) av samme forfatter.

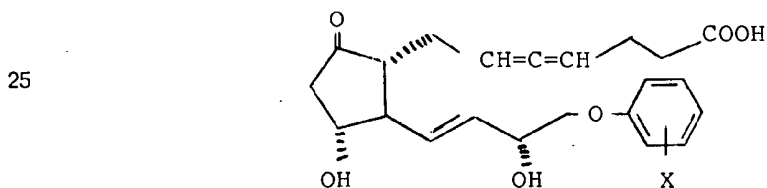
35

Fremstillingen av derivater av prostansyre har vist seg å bli stadig viktigere ettersom man har kunnet påvise at

naturlige prostaglandiner har en rekke interessante biologiske og farmakologiske aktiviteter.

Størstedelen av undersøkelsene er blitt fokusert på modifikasjonen av de to sidekjedene, eller modifikasjoner av substituentene knyttet til cyklopentangruppen (se f.eks. U.Axen et al., "Synthesis". vol. 1, John Wiley and Sons Inc., New York, N.Y. 1973 og P.H. Bently, "Chem. Soc. Reviews" 2, 29 (1973)). Det er bl.a. beskrevet syntesen av prostaglandinanaloger med en dietylenisk (allenisk) umettethet i karboksylsyrekjeden, se f.eks. US-patent nr. 3.879.438 utstede 22. april 1975 til Crabbe og Fried. Syntesen av flere prostaglandinanaloger hvor alkylkjeden knyttet til C-15 stillingen i de naturlige forbindelsene er blitt erstattet med en aryloksymetylengruppe, er bl.a. angitt i US-patentene nr. 3.864.387, 3.954.881 (9-keto-16-fenoksy-5,13-prostadienforbindelser), 3.985.791 (9 $\alpha$ -hydroksy-16-fenoksy-4,5,13-prostatrienforbindelser) og belgisk patent nr. 806.995.

Ifølge oppfinnelsen fremstilles terapeutisk aktive forbindelser med formelen:



30 hvor X er hydrogen, o-, m- eller p-halogen (fluor, klor eller brom), o-, m- eller p-metyl, eller o-, m- eller p-metoksy.

Linjene som er vist i ovennevnte formel og i den nedenstående formel som " " indikerer at substituentene er i en  $\alpha$ -konfigurasjon, dvs. under planet i cyklopentanringen.

Dobbeltbindingen ved C-13 i forbindelser som fremstilles

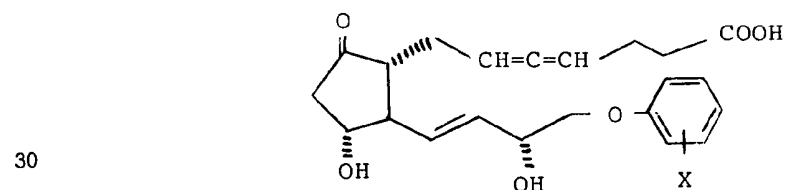
ifølge foreliggende oppfinnelse har samme konfigurasjon som i naturlige prostaglandiner av PGE og PGF-seriene, dvs. i transkonfigurasjon.

5 De nye forbindelsene har asymmetriske sentra og kan således fremstilles som racemiske (dl) blandinger eller som individuelle 8R-antimerer. De racemiske blandinger kan oppløses hvis dette er ønskelig på passende syntesetrinn ved hjelp av fremgangsmåter som i seg selv er kjente, hvorved  
10 man får fremstilt de respektive individuelle antimerer.

I US-patent 3.985.791 beskrives beslektede prostatriensyrederivater og hovedforskjellen mellom disse og de som fremstilles ifølge oppfinnelsen finnes ved 9-stillingen, idet  
15 disse forbindelsene har en ketogruppe, mens forbindelsene i nevnte US-patent har en hydroksylgruppe.

Videre anvendes forbindelsene i foreliggende oppfinnelse hovedsakelig for behandling og hindring av sår i magesekken og i tolvfingertarmen, mens forbindelsene i nevnte US-patent  
20 er særlig egnet som luteolytiske midler hos pattedyr av hunnkjønn.

De ovenfor angitte terapeutisk virksomme syreforbindelsene fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved at man  
25 surgjør en forbindelse med formelen:



hvor R er et kation og X har den ovenfor angitte betydning.

Saltene som anvendes som utgangsmaterialer kan være salter  
35 avledet fra uorganiske baser, slik som natrium-, kalium-, litium-, ammonium-, kalsium-, magnesium-, toverdug jern-, sink-, kobber-, mangan-, aluminium-, treverdug jern-,

mangansalter o.l. Videre kan det anvendes salter av primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer således naturlig forekommende substituerte aminer, cykliske aminer og basiske ioneutbytningsharpikser, så som isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dimetylaminoetanol, 2-dietylaminoetanol, trometamin, lysin, arginin, histidin, kaffein, prokain, hydrabamin, kolin, betain, etylendiamin, glukoseamin, N-metylglukamin, teobromin, puriner, piperazin, piperidin, N-etylpiiperidin, polyaminharpikser o.l.

Ved fremgangsmåten behandles de respektive saltene i det minste med støkiometriske mengder av en sterk syre, fortrinnsvis en uorganisk syre, slik som saltsyre, svovelsyre o.l., i et organisk oppløsningsmiddel, slik som en alkohol, fortrinnsvis metanol eller etanol.

Forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse har prostaglandin-lignende biologiske aktiviteter, og kan således brukes ved behandlingen av pattedyr, hvor det er ønskelig med bruk av prostaglandiner. Således kan forbindelsene brukes for kontroll av astma-anfall, fordi de er bronkodilatorer og fordi at de dessuten viser anti-allergiske egenskaper ved at de hemmer en mediatorfrigjøring. I tillegg til dette kan de brukes for behandling av bronkierkramper hos pattedyr, eller alle de steder hvor det er ønskelig med bronkodilatorer. Forbindelsene viser også vasodilaterende egenskaper og kan derfor brukes for å kontrollere eller å lindre for høyt blodtrykk hos pattedyr, foruten at de har en sentralnervesystemdepressiv aktivitet hos pattedyr, og kan således brukes som beroligende midler.

Mer spesielt og overraskende har det vist seg at de fremstilte forbindelsene er sterkere hemmere for magesaftutskillelse og følgelig sterkere midler mot magesårdannelse enn de tilsvarende 9-keto-16-fenoksy-5,13-prostadien-

forbindelser. Således vil de fremstilte forbindelsene være meget verdifulle ved behandlingen av og å hindre magesår både i magesekken og i tolvfingertarmen.

- 5 Forbindelsene kan tilføres i en rekke forskjellige doseringsformer, enten alene eller i kombinasjon med andre farmasøytisk forenlige preparater, og kan brukes i form av farmasøytiske preparater som er regnet for oral eller parenteral tilførsel eller som innhalering i forbindelse med bronko-
- 10 dilatorer. Typisk vil de tilføres som farmasøytiske preparater inneholdende i alt vesentlig en fri syre, et salt eller en ester av forbindelsen og en farmasøytisk bærer. Den farmasøytiske bærer kan enten være et fast materiale, en væske eller en aerosol, hvor forbindelsen er oppløst,
- 15 dispergert eller suspendert, og kan dessuten inneholde mindre mengder av konserverende midler og/eller buffermidler for justering av pH. Som egnede konserveringsmidler kan man f.eks. bruke benzylalkohol o.l. Egnede buffere innbefatter f.eks. natriumacetat og farmasøytiske fosfatsalter
- 20 o.l.

De flytende preparatene kan f.eks. være i form av oppløsninger, emulsjoner, suspensjoner, siruper o.l. De faste preparatene kan være i form av tabletter, pulvere, kapsler,

25 piller o.l., fortrinnsvis i enhetsdoseringsform for enkel tilførsel eller mer nøyaktig dosering. Egnede faste bærere innbefatter f.eks. farmasøytisk kvalitet av stivelse, laktose, natriumsakkarin, talkum, natriumbisulfit o.l.

- 30 For innhalering kan de frie syrene tilføres som en aerosol som innbefatter forbindelsene eller saltene i et inert drivmiddel sammen med et samopløsningsmiddel, f.eks. metanol, sammen med eventuelle konserveringsmidler og buffere. Ytterligere informasjon angående innhaleringstilførsel
- 35 av aerosoler kan finnes i US-patentene 2.868.691 og 3.095.355.

- Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse vil typisk tilføres i doser på 1-100  $\mu\text{g}$  pr. kg kroppsvekt. Den presise effektive dose vil selvsagt være avhengig av tilførselsmåten, den tilstand som skal behandles samt pasientens. For f.eks. å oppnå en bronkodilatering vil man måtte tilføre 1-10  $\mu\text{g}$  pr. kg kroppsvekt i en aerosol, og for å hemme magesyreutskillelse må man tilføre 1-50  $\mu\text{g}$  pr. kg kroppsvekt oralt.
- 10 Det er underforstått at isolering av de her beskrevne forbindelser kan utføres på mange egnede måter hva angår utseparering og rensing, f.eks. ekstraksjon, fordampning, filtrering, destillasjon, krystallisering, tynnsjiktskromatografi, høytrykks væskechromatografi eller kolonnechromatografi eller ved en kombinasjon av disse fremgangsmåter.
- 15 Følgende eksempel illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel.

- Til en oppløsning av 100 mg av natriumsaltet av (dl)-9-keto-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihydroksey-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-triensyre i 10 ml vandig metanol, tilsettes 1,0 molar-ekvivalenter av 1N HCl under opprettholdelse av pH-verdien ved 4-4,5, og blandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ekstraheres deretter med etylacetat (2 x 5 ml), tørkes ( $\text{MgSO}_4$ ) og inndampes til tørrhet under redusert trykk for oppnåelse av (dl)-9-keto-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihydroksey-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-triensyre som en olje med følgende fysikalske konstanter:

30

35

152212

7

	<u>Karbon<sup>13</sup></u>	<u>Spektrum</u>	<u>Karbon<sup>13</sup></u>	<u>Spektrum</u>
	C1	176,69	C10	46,03
	C2	32,67	C11	71,49
	C3	23,50	C12	53,45
5	C4	90,48		53,25
		90,80	C13	133,26
	C5	204,71	C14	129,78
		204,58	C15	70,87
	C6	89,60	C16	72,20
10	C7	26,72		72,07
		26,33	C17	158,45
	C8	54,32	C18	114,82
	C9	214,24	C20	121,62
		213,88		
15				
20				
25				
30				
35				

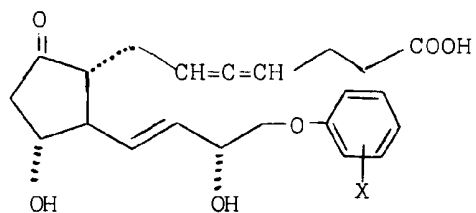


152212

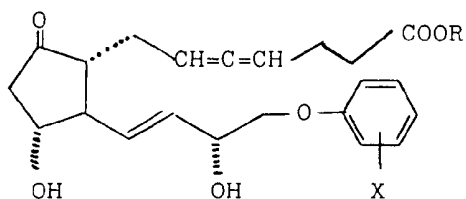
8

Patentkrav

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formelen:



hvor X er hydrogen, o-, m- eller p-halogen (fluor, klor eller brom), o-, m- eller p-metyl, eller o-, m- eller p-metoksy, karakterisert ved at man surgjør en forbindelse med formelen:



hvor R er et kation og X har den ovenfor angitte betydning.