



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 68615
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10 10 1985
Patent meddelat

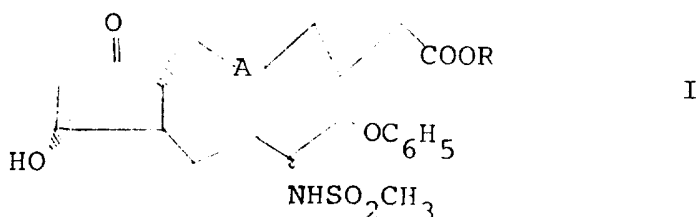
(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 C 177/00

(21) Patenttihakemus — Patentansökning	802904
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	16.09.80
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	16.09.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	18.03.81
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.06.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 17.09.79
USA(US) 076520

- (71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, USA(US)
(72) Thomas Ken Schaaf, Old Lyme, Connecticut,
James Frederick Egger, Stonington, Connecticut, USA(US)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten 15-sulfonamidiprostaglan-
diinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av
terapeutiskt användbara 15-sulfonamidprostaglandinderivat

Keksintö koskee menetelmää uusien 15-sulfonamidiprostaglan-
diinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa A on etyleeni tai cis-vinyleeni ja R on vety tai metyyli.

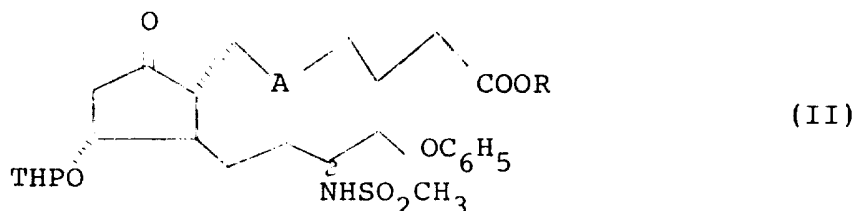
Prostaglandiinit ovat C-20-tyydyttymättömiä rasvahappoja, joilla on erilaisia fysiologisia vaikutuksia. Niiden rakennetta, nimistöä, biologisia vaikutuksia ja lääketieteellistä käyttöä on kuvattu US-patenteissa 3 971 825 ja 3 984 400.

Eräs tavallinen ongelma yritettäessä valmistaa biologisesti tehokkaita synteettisiä lääkkeitä, on sopivan perusyhdisteen biologisen vaikutuksen modifiointi. Yleensä tavoitteena on lisätä biologista tehoa. Prostaglandiinien yhteydessä on kuitenkin tavoitteena ollut lisätä oraalista vaikutusta ja vaikutuksen kestoaikaa. Lisäksi on yritetty parantaa jotakin tiettyä prostaglandiinien fysiologista vaikutusta ja heikentää muita, jota synteettisillä prostaglandiineilla ei olisi yhteensopimattomia sivuvaikutuksia. Olisi esimerkiksi kliinisesti epäsuotavaa antaa haavaumia estävää synteettistä prostaglandiinia, joka myös aiheuttaa ripulia.

Paremmän selektiivisyyden saavuttamiseksi on tutkimukset keskitetty luonnon prostaglandiinien "aktiivisiin" kohtiin. Näitä ovat pääasiassa C-1-karboksyliihapporyhmä, karboksyylihapo-sivuketju, syklopentaani-rengas ja alasivuketjun lipofiilinen pää.

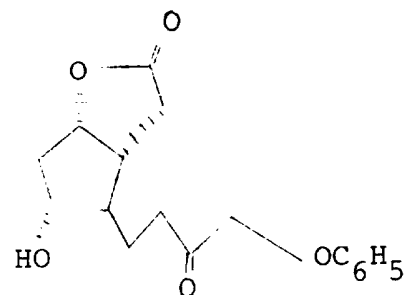
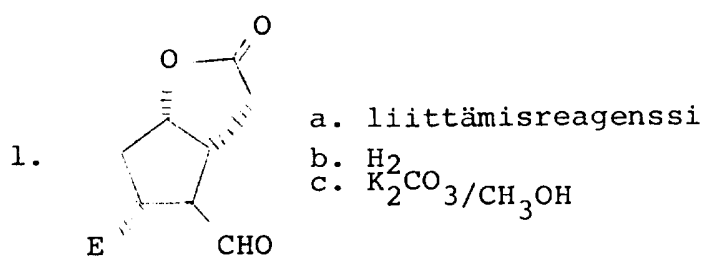
Nyt on havaittu, että uusilla kaavan I mukaisilla C-15-sulfoniamidiprostaglandiinijohdannaisilla on tehokas, mahaeristystä estävä vaikutus ja vähentynyt vaikutus sileisiin lihaksiin.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että yhdiste, jonka kaava on



jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä ja THPO on tetrahydro-pyranyylioksi, saatetaan reagoimaan 2-4 hiiliatomia sisältävän laimean alkaanihapon ja veden kanssa THPO-ryhmän hydrolysoimiseksi.

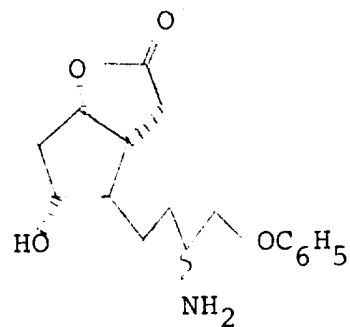
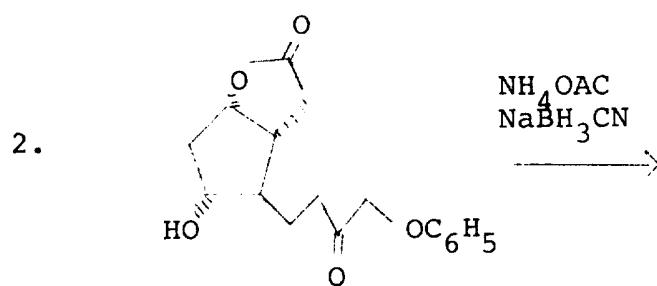
Kaavan II mukaisia lähtöaineita voidaan syntetisoida käyttäen hyvin tunnetun "Corey"-prostaglandiinisynteesin muunnosta. Tämä synteesi on kuvattu seuraavissa kaavioissa A ja B, joissa käytetään tunnettua, avain-välituotetta 2-[3 α -(p-fenyylibentsoyylioksi)-5 α -hydroksi-2 β -formyyliisyklopent-1 α -yyli]etikkahappo, γ -laktonia ja tavanoimaisia reaktioita ala- ja yläsivuketjujen liittämiseksi.



E on $\text{PhC}_6\text{H}_4\text{CO}_2$

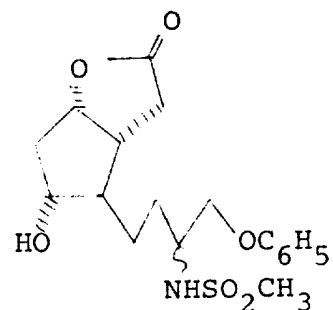
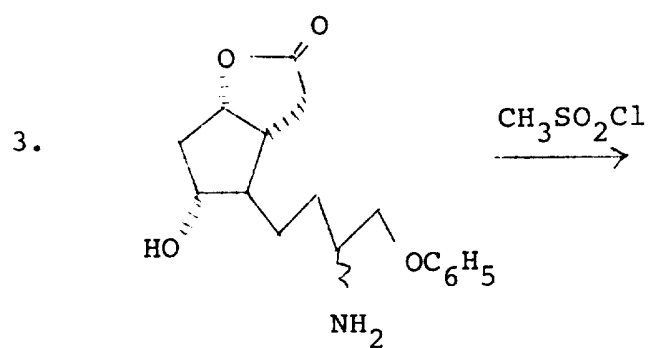
Aldehydi 1

Ketoni 2



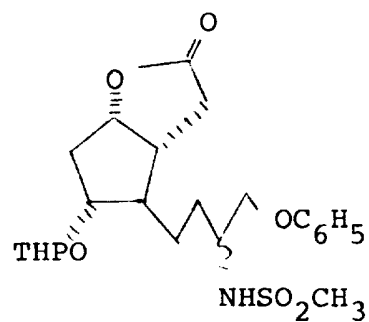
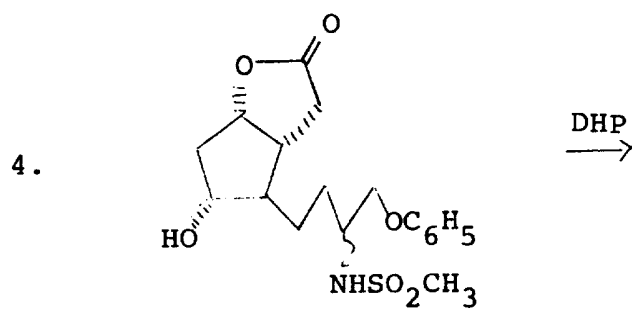
Ketoni 2

Amiini 3



Amiini 3

Sulfonyyliamiini 4



Kaavio A kuvaa alasivuketjun liittämistä avainvälituotteeseen, aldehydiin 1. Menetelmä käsittää neljä reaktiota ja lukuunottamatta reaktioita 2 ja 3, jotka kuvaavat C-15-sulfoniamidi-ryhmän liittämistä, ne seuraavat "Corey'n" synteesiprosessia.

Reaktio 1 käsittää alasivuketju-prekursorin, liittämisreagenssin liittämisen aldehydiin 1 ja käsittää joukon vaiheita. Vaihe 1a on aldehydin 1 ja liittämisreagenssin, dimetyyli(2-okso-3-aryyli-oksipropyli)foafonaatin, välinen "Wadsworth-Emmons"-reaktion. Reagenssin natrium- tai litium-suola valmistetaan saattamalla sen reagoimaan emäksen kuten natriumhydridin tai n-butyylilitiumin kanssa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai dimetoksietaanissa. Aldehydi 1 liitetään sitten tähän natrium- tai litiumsuolaan n. 0-30°C:ssa. Saatu tuote, enoni 1a, 2- $\sqrt{3}$ - α -(p-fenyylibentsoyylioksi)-5 α -hydroksi-2,3-(3'-okso-4'-aryylioksibut-1-enyyli)syklopent-1 α -yyli/etikkahappo, β -laktoni (ei esitetty) puhdistetaan sitten käyttäen tavanomaisia menetelmiä, kuten uuttamista, uudelleenkiteytämistä, pylväskromatografiaa tai suurpainenestekromatografiaa. Ketoni 2 valmistetaan enoni 1a:sta hydraamalla inertissä polaarissa orgaanisessa liuottimessa ja käyttäen jalometalli-katalyyttiä (vaihe 1b) ja lohkaisemalla parafenyylibentsoyyli-ryhmä käyttäen kaliumkarbonaattia metanolissa (vaihe 1c). Ketoni 2 puhdistetaan käyttäen tavanomaisia menetelmiä.

Reaktio 2 kuvaa amiinin 3 valmistusta ketonista 2. Tämän pelkistävä aminointi suoritetaan saattamalla ketoni reagoimaan ammoniasetaatin ja natriumsyaaniboorihydridin kanssa alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa. Sen jälkeen kun ylimääräinen syaaniboorihydridi on neutraloitu, amiini 3 eristetään ja puhdistetaan käyttäen tavanomaisia menetelmiä.

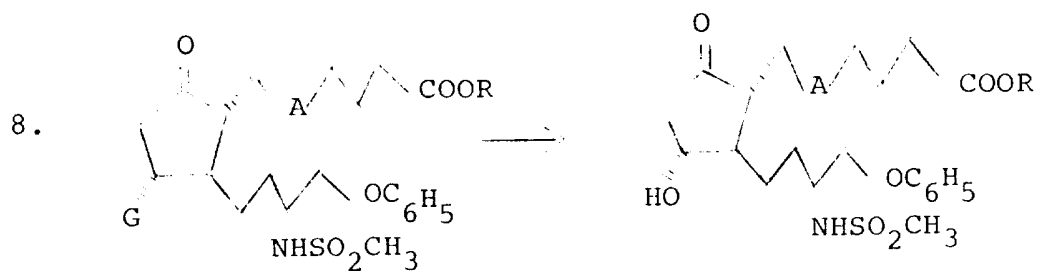
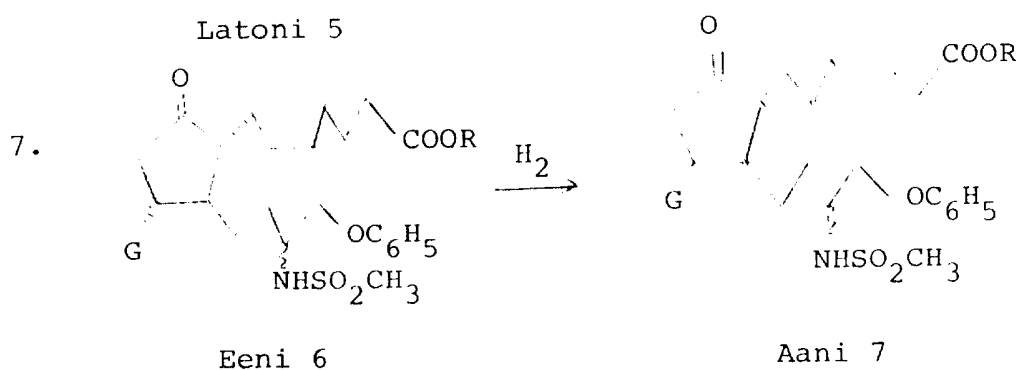
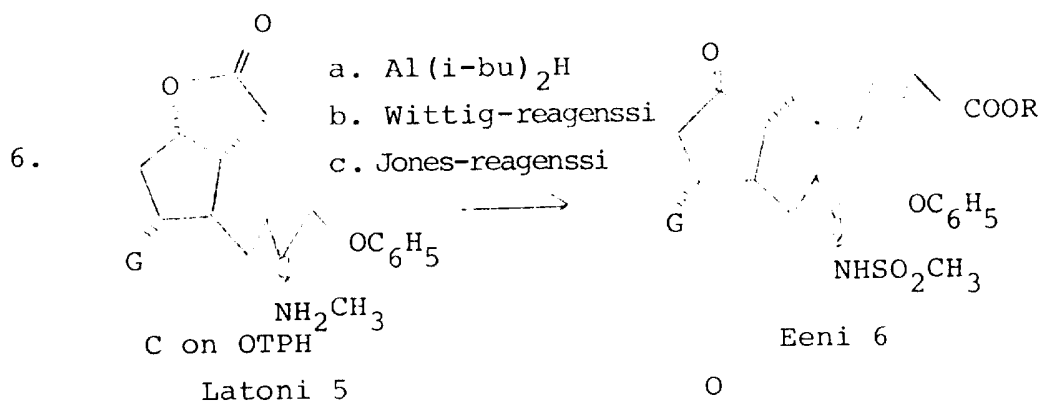
Reaktio 3 valaisee amiinin 3 sulfonylointia sulfonyyliamiinin 4 saamiseksi. Metaanisulfonyylikloridia lisätään amiinin 3 liuokseen inertissä, orgaanisessa liuottimessa kuten metyleenikloridissa tai eetterissä, joka on jäädytetty -78°C:seen. Sen jälkeen kun reaktio on pääasiallisesti täydellinen, sulfonyyliamiini 4 puhdistetaan käyttäen tavanomaisia menetelmiä.

Reaktio 4 kuvaa sulfonyyliamiinin 4 muuttamista laktoniksi 5 liittämällä tetrahydropyranyyli-ryhmä alkoholi-funktioon. Sulfonyyliamiini 4, dihydropyraani ja p-tolueenisulfonihappo saatetaan

reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten metyleenikloridissa tai eetterissä kunnes tetrahydropyranyyli-ryhmän muodostuminen on pääasiallisesti täydellinen. p-tolueenisulfonihapon uuton ja liuottimen poistamisen jälkeen laktonia 5 käytetään ilman lisäpuhdistusta reaktiosarjassa, jossa muodostetaan yläsivuketju, kaavio B.

Kaavio B kuvaa reaktioita, joilla yläsivuketju liitetään laktoniin 5. Se seuraa "Corey'n" prostaglandiini-synteesimenetelmää.

Kaavio B
Yläpään sivuketjuserja



Reaktiossa 6 yläsivuketju-prekursori, Wittig-reagenssi, liitetään latkoniin 5 ja se käsittää kaksi vaihetta. Vaihe 6a käsittää laktonin 5 laktoni-funktion pelkistämisen hemiasetaalifunktioksi. Di-isobutyryyli-aluminiumhydridi ja laktoni 5 saatetaan reagoimaan tolueenissa n. -78°C :ssa n. 1 tunnin ajaksi. Reaktio tukahdutetaan sitten alkoholilla. Liuotin poistetaan tyhjöissä ja jäännös jaetaan eetterin ja 50-%:sen vesipitoisen natriumkaliumtartraatin välillä. Lisäpuhdistus käyttäen tavanomaisia menetelmiä antaa 2- β -3-hydroksi-3 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2 β -3-metaanisulfoniamidi-4-aryylioksibut-1-yyli(syklopent-1 α -yyli) asetaldehydi, γ -hemiasetaalin, -hemiasetaalin 6a (ei esitetty).

Vaihe 6b käsittää hemiasetaalin 6a Wittig-reaktion Wittig-reagenssin β -karboksi-n-butyryyli-trifenyylylfosfoniumbromidin kanssa. Wittig-reagenssin ylidi valmistetaan in situ saattamalla Wittig-reagenssi reagoimaan natriummetyyllisulfonyylimetidin kanssa dimetyyllisulfoksidissa. Hemiasetaali 6a lisätään sitten Wittig-reagenssin ylidiin ja reaktion annetaan jatkua kunnes se on pääasiallisesti loppuunkulunut. Puhdistus käyttäen tavanomaisia menetelmiä antaa Wittig-tuotteen 6b (ei esitetty). Yhdiste, jossa R on metyyli, saadaan esteröimällä Wittig-tuote 6b tai 15-sulfonamidiprostaglandiinijohdannainen, jossa on vapaa karboksyyli-ryhmä, käyttäen stökiometristä määrää diatsometaania. Esteri eristetään ja puhdistetaan sitten käyttäen tavanomaisia menetelmiä.

Vaiheessa 6c tapahtuu Wittig-tuotteen 6b 9-hydroksi-ryhmän hapettaminen ketoni-ryhmäksi käyttäen Jones-reagenssia (kromihappoa rikkihapossa). Jones-reagenssi lisätään Wittig-tuotteen 6b liuokseen asetonissa 0°C :ssa. N. 5 minuutin kuluttua reaktio tukahdutetaan isopropyylialkoholilla. Puhdistaminen käyttäen tavanomaisia menetelmiä antaa eenin 6.

Reaktio 7 käsittää eenin 6 C-5, C-6-kaksoissidoksen valinnaisen pelkistämisen yksinkertaiseksi sidokseksi. Eenin 6 hydraus jalo-metallikatalyytillä liuottimessa, kuten metanolissa tai etyyliasetaatissa, n. 20°C :ssa kunnes yksi ekvivalentti vetyä ja absorboitunut, antaa aanin 7. Se voidaan puhdistaa käyttäen tavanomaisia menetelmiä.

Reaktiossa 8 poistetaan 11-hydroksi-suojaryhmä eenistä 6 tai aanista 7. Eenin 6 tai aanin 7 liuoksen sekoittaminen laimeassa alkanihapossa, jossa on 2-4 hiiliatomia, ja vedessä, edullisesti etikkahapon ja veden 65:35-seoksessa, lohkaisee THP-ryhmän. Sen jälkeen kun reaktio on pääasiallisesti täydellinen, antaa puhdistaminen tavanomaisin menetelmin 15-sulfoniamidiprostaglandiinijohdannaisen.

Lukuisissa in vivo ja in vitro-testeissä voidaan osoittaa, että 15-sulfoniamidiprostaglandiinijohdannaiset ovat erittäin selektiivisiä. Niissä ovat luonnon prostaglandiinien monet fysiologisesti vaikutukset vähentyneet samalla kun ne ovat säilyttäneet aktiivisuuden yhdellä alueella. Testit, joilla tällainen selektiivisyys voidaan määrittää, käsittävät muiden muassa testit, joissa tutkitaan vaikutus marsun kohdun sileään lihakseen, vaikutus koiran verenpaineeseen, histamiininilla aiheutettua keuhkoputkien supistumista estävä vaikutus marsulla, kylmän jännityksen aiheuttamaa haavaumaa estävä vaikutus rotilla, eritystä ehkäisevä vaikutus koiralla ja ripulivaikutus hiirellä.

Saatuja tuloksia voidaan verrata niihin, jotka on saatu luonnon prostaglandiinilla samoissa testeissä, ja siten voidaan kaavan I mukaisten johdannaisten käyttökelpoisuus luonnollisten ja patologisten sairaustilojen hoitoon määrittää. Tällaisen vertailun perusteella 15-sulfoniamidiprostaglandiinijohdannaisilla on käyttöä selektiivisinä haavaumia estävinä aineina.

Synnyttämättömiä marsunaaraita (300-400 g), jotka eivät olleet kiimassa, lopetettiin katkaisemalla kaula. Kohdut poistettiin ja suspendoitiin 2 ml:n kuduskylpyyn, joka sisälsi modifioitua Krebs-liuosta 37°C:ssa, ja kohdun supistukset mitattiin suoraviivaisella liikkeensiirtojärjestelmällä (Phipps ja Bird, malli ST-2). Kudosten annettiin stabiloitua 20-30 minuuttia ja altistettiin sitten PGE_2 :lle tai johdannaiselle. Pestiin ja annettiin palautua perusviivatilaan. Kaikki määritykset olivat keskimääräisiä reagoiteja ainakin kolmelle yksittäiselle kudokselle testatun johdannaisen jokaiselle väkevyydelle (esimerkin 2 yhdiste). Tälle johdannaiselle saatuja arvoja verrattiin PGE_2 :lle samalla kudoksella saatuihin arvoihin. Tehokkuus arvioitiin väkevyyden/reagointikäyriltä. Ekvimolaarinen annos esimerkin 2 tuotetta aiheutti merkittävästi vähentyneen reagoinnin verrattuna PGE_2 :een.

Keuhkoputkia laajentava vaikutus arvioitiin Van Arman'in, Miller'in ja O'Malley'n (1961) menetelmän mukaan (C.G. Van Arman, L.M. Miller ja M.P. O'Mallery'n, J. Pharmacol. Exp. Ther., 153 90 (1961)) tajuissaan olevilla naaraspuolisilla Reed-Willet-marsuilla (200-250 g), joita oli pidetty ruoatta yli yön. Esimerkin 2 tuotetta, liuotettuna 90-%:seen etanoli-veteen, pantiin Vaponephrine Standard Nebulizer-sumuttimeen (Vaponephrine Company, Edison, New Jersey) ja suihkutettiin 1 minuutin ajan ilmanpaineella 1,45 atm suljettuun 20,3 x 20,3 x 30,5 cm:n läpinäkyvään muovisäiliöön. Jokainen eläin altistettiin johannaiselle tai kantaja-aerosolille 2 minuutiksi, joihin myös sumutusjakso sisältyi. Välittömästi tämän jälkeen marsut pantiin samanlaiseen säiliöön, johon oli sumutettu histamiini-dihydro-kloridin 0,2-%:sta liuosta 1 minuutin ajan. 1 minuutin altistuksen histamiinille päättyessä marsun hengitystila (ilmenee keuhkoputken äänestä) arvosteltiin seuraavasti: 0, normaali hengitys, 1, lievästi syventynyt hengitys; 2, kiihtynyt hengitys; 3, vakavasti kiihtynyt hengitys ja ataksia; 4, tajuttomuus. Arvioinnit vertailuryhmille jotka oli alistettu pelkästään kantajalle ja testiryhmille (8 eläintä/ryhmä) laskettiin yhteen ja verrattiin ja ero ilmaistiin suojausprosenttina. Ekvimolaariannos esimerkin 2 tuotetta aiheutti vähän keuhkoputken laajentumista verrattuna PGE_2 .

Mahanesteen eritystä estävää vaikutusta tutkittiin yli yön ruoatta pidetyillä, tajuissaan olevilla Heidenhaim pussikoirilla, (F) käyttäen pentagastriinia stimuloimaan hapon eritystä. Pentagastriinia annettiin jatkuvana ruiskeena alaraajan pintasuoneen edellä määritellyissä annoksissa hapon erityksen stimuloimiseksi mahalaukusta lähes maksimaalisesti. Kaikki tämän tutkimuksen koirat painoivat 8-12,5 kg. Mahanestettä koottiin 30 minuutin väliajoin pentagastriinin ruiskuttamisen alkamisesta lähtien. Kokeen aikana suoritettiin jokaiselle koiralle yhteensä 10 kokoamista. Esimerkin 2 tuotetta tai PGE_2 annettiin suun kautta tai laskimonsisäisesti kolmannen mahanesteen kokoamisen jälkeen. Kaikki näytetilavuudet merkittiin muistiin ja happoväkevyys määritettiin titraamalla näytteen tasaosia (1,0 ml) pH 7,4:ksi 0,1N NaOH:lla käyttäen pH-mittaria (Radiometer) ja autobyyrettiä. Tulokset määritettiin prosentti-alemanana poistuvan mahanesteen pH:ssa ajan suhteen (voimakkuus x kesto aika).

5 mikrogramman/kg laskimonsisäinen annos esimerkin 12 tuotetta aiheutti kiihdytetyn hapon erityksen 36 %:n estymisen.

Tulokset 9-okso-11-alfa-hydroksi-15-metaanisulfoniamidi-16-fenoksi-cis-5-omega-tetranorprosteenihiapon biologisista testeistä osoittavat, että se aiheuttaa mahahapon erittymisen pääasiallisen estymisen pentagastriinilla stimuloitulla koiralla, mutta aiheuttaa merkittävästi vähentyneet sileään lihakseen kohdistuvan vaikutuksen marsun kohdunpoistotestissä ja marsun keuhkoputkenlaajennustestissä verrattuna PGE_2 :een.

Kaavan I mukaisia johdannaista voidaan käyttää erilaisissa farmaseuttisissa valmisteissa. Niitä voidaan antaa samalla tavalla kuin luonnon prostaglandiineja erilaisia sopivia teitä, kuten laskimonsisäisesti, vatsaontelosisäisesti tai suun kautta.

Sulatushaavaumien hoitoon kaavan I mukaisia yhdisteitä annetaan sopivasti suun kautta vesipitoisten suspensioiden, etanolipitoisten liuosten tai edullisesti kapselien tai tablettien muodossa, jotka sisältävät 0,001-0,10 mg/kg johdannaista annosta kohti enintään 12 annosta päivässä tai niitä voidaan antaa laskimonsisäisesti tai vatsanotelon sisäisesti etanolipitoisten tai isotoonisten steriilien liuosten muodossa, jotka sisältävät 0,5-50 mikrogrammaa johdannaista annosta kohti.

Annosmuotojen valmistamiseksi voidaan käyttää erilaisia inertejä laimentimia, apuaineita tai kantajia. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi vesi, etanoli, gelatiinit, laktoosit, tärkkelykset, magnesiumstearaatti, talkki, kasviöljyt, bentsyylialkoholit, kumit, polyalkyleeniglykolit, vaseliini, kolesteroli ja muut tunnetut lääkeaineiden kantajat. Haluttaessa farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää apuaineita, kuten säilöntäaineita, kostutusaineita, stabiloimisaineita tai muita terapeuttisia aineita, kuten antibiootteja.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkeissä kuvatuissa reaktioissa käytetty lämpötila, jos sitä ei ole ilmoitettu, on keskimääräinen ympäristön tai huoneen lämpötila, joka vaihtelee välillä 15-30°C.

Reaktioajat määritetään mikäli ei muuta mainita, ohutlevy-kromatografisesti (TLC). Tavallinen TLC-systeemi on silikageeli la-silla (E. Merck-Silica Gel-levyt, E. Merck, Darmstadt, Länsi-Saksa)

laimentimina bentseeni/eetteri tai metanoli/kloroformi sekä kehitti-minä vanilliini/etanoli tai jodi. ["Introduction to Chromatography" J.M. Bobbitt, A.E., Schwarting, R.J. Gritter, Vam Nostrand-Renhold, N.Y. 1968]. Yleisenä sääntöä kyseessä olevaa reaktiota pidetään pääasiallisesti täydellisenä, kun TLC-täplä, joka edustaa ratkaisevaa lähtöainetta, katoaa.

Lähtöaineiden valmistus

Esimerkki I

2- β - α -p-fenyylibentsoyylioksi-5 α -hydroksi-2,3-(3-okso-4-fenoksi-trans-1-buten-1-yyli)syklopent-1 α -yyli-7-etikkahappo, γ -laktoni (liittämistuote)

Sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli 57-%:sta natrium-hydridiä mineraaliöljyssä (1,3 g, 30,9 mmoolia) tetrahydrofuraanis-sa (THF), lisättiin tipoittain liuos, jossa oli dimetyyli(2-okso-3-fenoksipropyyli)fosfonaattia (liittämisreagenssia) 8,4 g, 32,5 mmoolia) THF:ssa. Seosta sekoitettiin tyyppiatmosfäärissä 90 minuut-tia ja sitten lisättiin liuos, jossa oli 2- β - α -p-fenyylibentsoyyli-oksi-5 α -hydroksi-2,3-formyyli-syklopent-1 α -yyli-7-etikkahappo, γ -laktonia (9,5 g, 27,1 mmoolia) THF:ssa. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen reaktio tukahdutettiin etikkahapolla ja väkevöitiin. Jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Raakatuotteen puhdistaminen pyl-väskromatografisesti käyttäen etyyliasetaatin seoksia bentseenissä eluenteina antoi 9,5 g (72 %) otsikoitua liitostuotetta valkeana kiinteänä aineena, sp. 124-125°C hiertämisen jälkeen eetterillä; IR (KBr) 1775, 1715, 1675, 1630 cm^{-1} (karbonyyliryhmiä ja 970 cm^{-1} (trans CH = CH).

Esimerkki II

2- β - α -p-fenyylibentsoyylioksi-5 α -hydroksi-2,3-(3-okso-4-fenoksi-but-1-yyli)syklopent-1 α -yyli-7-etikkahappo, γ -laktoni (pelkistys-tuote)

Heterogeenistä seosta, jossa oli esimerkin 1 liitostuotetta (5,74 g, 11,9 mmoolia), 5-%:sta palladium/hiiltä (200 mg) etyyliase-taatissa (30 ml) ja metanolia (20 ml), käsiteltiin 50 naulalla vetyä Parr Chaker-ravistimessa kunnes vedyn kulutus lakkasi. Katalyytti koottiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin antamaan 5,71 g (99 %) edellä otsikoitua pelkistystuotetta viskoosisena, värittömänä öljynä jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki III

2- β - α ,5 α -dihydroksi-2 β -(3-okso-4-fenoksibut-1-yyli)syklopent-1 α -yyli/etikkahappo, γ -laktoni (ketoni)

Heterogeenistä seosta, jossa oli esimerkin 2 pelkistystuotetta (5,71 g 11,9 mmoolia) ja kaliumkarbonaattia (1,93 g, 14,0 mmoolia) metanolissa (200 ml) ja tetrahydrofuraania (20 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3,5 tuntia ja tehtiin sitten happameksi (pH 3) 1N kloorivetyhapolla. Happamaksi tehtyä seosta uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen puhdistaminen pylväskromatografisesti käyttäen eluenttina eetteriä antoi 1,79 g (50 %) edellä otsikoitua ketonia viskoosisena öljynä.

Esimerkki IV

2- β - α ,5 α -dihydroksi-2 β -(3-amino-4-fenoksibut-1-yyli)syklopent-1 α -yyli/etikkahappo, γ -laktoni (amiini)

Liuokseen, jossa oli esimerkin 3 ketonia (1,5 g, 5,2 mmoolia) ja ammoniumasetaatia (4,0 g, 52,0 mmooli) metanolissa, lisättiin tipoitain 1,5 tunnin aikana natriumsyaaniboorihydridin (840 mg, 13,3 mmoolia) liuos metanolissa (25 ml). Liuos väkevöitiin sitten ja jäännös suspendoitiin veteen. Vesipitoinen seos tehtiin happamaksi (pH 2,5) 1N kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Vesipitoinen kerros tehtiin sitten emäksiseksi (pH 10) 1N natriumhydroksidilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt emäksiset uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (NaSO_4) ja väkevöitiin antamaan 1,06 g (66,7 %) edellä otsikoitua amiinia viskoosisena öljynä, jota käytettiin puhdistamatta.

Esimerkki V

2- β - α ,5 α -dihydroksi-2 β -(3-metaanisulfoniamidi-4-fenoksibut-1-yyli)-syklopent-1 α -yyli/etikkahappo, γ -laktoni (sulfonyyliamiini)

Liuokseen, joka oli jäädytetty -78°C :seen ja jossa oli esimerkin 4 amiinia (1,06 g, 3,47 mmoolia) metyleenikloridissa (20 ml), lisättiin tipoitain metaanisulfonyylikloridia (400 mg, 3,50 mmoolia). Liuosta sekoitettiin kylmässä 30 minuuttia ja sitten huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Liuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen puhdistaminen pylväskromatografisesti käyttäen eluentteina etyyliasetaatin seoksia bentseenissä

antoi 400 mg (30 %) edellä otsikoitua sulfonyyliamiinia viskooosisena öljynä.

Esimerkki VI

2- β -5 α -hydroksi-3 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2 β -(3-metaanisulfoniamidi-4-fenoksibut-1-yyli)-syklopent-1 α -yyli7etikkahappo, γ -laktoni (laktoni)

Liuosta, jossa oli esimerkin 5 sulfonyyliamiinia (400 mg, 1,04 mmoolia) dihydropyraania (170 mg) ja p-tolueenisulfonihappoa (pieni määrä) metyleenikloridissa, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 minuuttia ja laimennettiin sitten dietyylieetterillä (200 ml). Orgaaninen liuos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla ja suolaliuksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin antamaan 486 mg (100 %) edellä otsikoitua laktonia viskooosisena öljynä, joka käytettiin puhdistamatta.

Esimerkki VII

2- β -5 α -hydroksi-3 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)-2 β -(3-metaanisulfoniamidi-4-fenoksibut-1-yyli)-syklopent-1 α -yyli7asetaldehydi, γ -hemiasetaali (hemiasetaali)

Liuokseen, joka oli jäädytetty -78°C :seen ja jossa oli esimerkin 6 laktonia (486 mg, 1,04 mmoolia) tolueenissa (25 ml), lisättiin 2,5 ml 20-%:sta di-isobutyylialuminiumhydridiä n-heksaanissa. Liuosta sekoitettiin kylmässä yksi tunti, tukahdutettiin sitten metanolilla ja väkevöitiin. Jäännös jaettiin dietyylieetterin ja 50-%:sen natriumkaliumtartraatti-liuoksen kesken. Eetteripitoista kerrosta uutettiin edelleen 50-%:sella natriumkaliumtartraatilla, pestiin suolaliuksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen puhdistaminen pylväskromatografisesti käyttäen eluenttina dietyylieetteriä antoi 327 mg (67 %) edellä otsikoitua hemiasetaalia viskooosisena öljynä.

Esimerkki VIII

9 α -hydroksi-11 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)-15-metaanisulfoniamidi-16-fenoksi-cis-5- ω -tetranorprosteenihappo(Wittig-tuote)

Liuoksena, jossa oli (4-karbohydroksi-n-butyyl)trifenyyli-fosfoniumbromidia (Wittig-reagenssia) (917 mg, 2,07 mmoolia) 10 ml:ssa dimetyylisulfoksidia (DMSO), lisättiin 20 ml natriummetyyli-sulfonyylimetidin 2,0 ml liuosta DMSO:ssa. Tähän punaiseen ylidi-liuokseen lisättiin liuos, jossa oli esimerkin 7 hemiasetaalia

(327 mg, 0,69 mmoolia) 10 ml:ssa DMSO. Reaktioseosta sekoitettiin 64 tuntia ja kaadettiin sitten veden ja dietyylieetterin seokseen. Vesipitoinen kerros tehtiin happameksi pH 2:een 6N kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pesiin suolaliuoksella, kuivattiin (NaSO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen puhdistaminen pylväskromatografisesti antoi 78 mg (20 %) edellä otsikoitua Wittig-tuotetta viskoosisena öljynä.

Esimerkki IX

9-okso-11 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)-15-metaanisulfoniamido-16-fenoksi-cis-5- ω -tetranorporsteenihiappo (eeni)

Liuokseen, jossa oli esimerkin 8 Wittig-tuotetta (73 mg, 0,132 mmoolia) 10 ml:ssa asetonia, jäädytettynä 0°C :seen, lisättiin 0,05 ml Jones-reagenssia (kromihappoa rikkihappoa). Reaktioseosta sekoitettiin 5 minuuttia ja tukahdutettiin sitten 0,05 ml:lla isopropanolia. Reaktioseos laimennettiin dietyylieetterillä (50 ml), pesiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin antamaan 73 mg (100 %) edellä otsikoitua eeniä viskoosisena öljynä, joka käytettiin puhdistamatta.

Esimerkki X

9-okso-11 α -(tetrahydropyran-2-yylioksi)-15-metaanisulfoniamidi-16-fenoksi-(ω -tetranorprostaanihiappo (aani)

Heterogeenistä liuosta, jossa on 34 mg esimerkin 9 eeniä ja 13 mg 5-%:sta palladium/hiiltä 3 ml:ssa absoluuttista metanolia, hydrataan (1 atm) 0°C :ssa 2 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja haihdutetaan antamaan edellä otsikoitu aani.

Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 1

9-okso-11 α -hydroksi-15-metaanisulfoniamidi-16-fenoksi- ω -tetranorprostaanihiappo

Liuosta, jossa on 34 mg esimerkin V aania etikkahapon 65:35-seoksessa, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja väkevöidään sitten. Jäännöksen puhdistaminen käyttäen standardimenetelmiä, kuten pylväskromatografiaa, antaa edellä esitetyn otsikkoyhdisteen.

Esimerkki 2

9-okso-11 α -hydroksi-15-metaanisulfoniamidi-16-fenoksi-cis-5 ω -tetranorprosteenihiappo

Liuosta, jossa oli 73 mg (0,132 mmoolia) esimerkin IX eeniä etikkahapon 65:35-seoksessa ja vettä (20 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja haihdutettiin sitten. Jäännöksen puhdistaminen pylväskromatografisesti käyttäen eluentteina etyyliasetaatin seoksia kloroformissa antoi 35 mg (56 %) edellä otiskoitua tuotetta viskoosisena, kirkkaana öljynä.

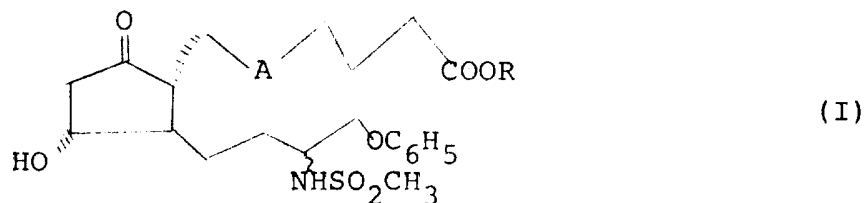
Esimerkki 3

Metyyli-9-okso-11 α -hydroksi-15-metaanisulfoniamidi-16-fenoksi-cis-5 ω -tetranorprostenoaatti

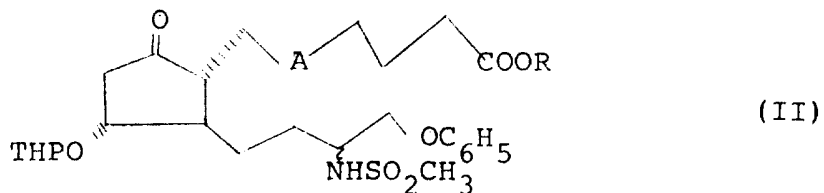
Liuosta, jossa on 10 mg esimerkin 2 johdannaista ja eetteriä (5 ml) käsitellään diatsometaanilla eetterissä (2 ml, 0,1 M). 5 minuutin sekoittamisen jälkeen eetteri haihdutetaan antamaan edellä otsikoitu esteri.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 15-sulfoniamidi-prostaglandiinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



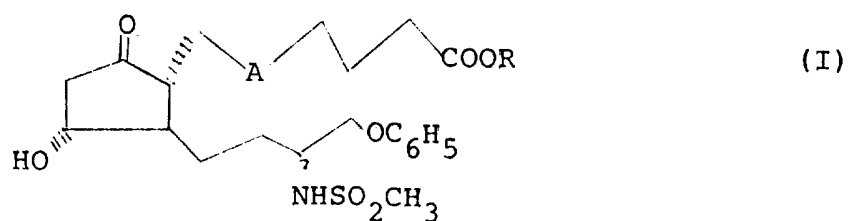
jossa A on etyleeni tai cis-vinyleeni ja R on vety tai metyyli, tunnettu siitä, että yhdiste, jonka kaava on



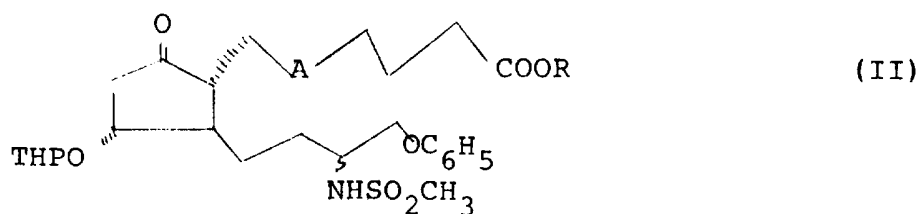
jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä ja THPO on tetrahydro-pyranyylioksi, saatetaan reagoimaan 2-4 hiiliatomia sisältävän laimean alkaanihapon ja veden kanssa THPO-ryhmän hydrolysoimiseksi.

Patentkrav.

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 15-sulfonamidprostaglandinderivat med formeln



där A är etylen eller cis-viyneln och R är väte eller metyl,
k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



där A och R betecknar samma som ovan och THPO är tetrahydropyranyl-oxi, omsätts med en utspädd alkansyra innehållande 2-4 kolatomer och med vatten för hydrolyseringar THPO-gruppen.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—