



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208109

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 22 12 78
(21) (PV 8841-78)
- (32) (31)(33) Právo přednosti od 16 01 78
(869569) Spojené státy americké
- (40) Zveřejněno 31 07 80
- (45) Vydáno 15 05 84

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/557

- (72) Autor vynálezu SCHAAF THOMAS KEN, OLD LYME, CONN. (Sp. st. a.)
- (73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy nových N-(tetrazol-5-yl)-prostaglandinkarboxamidů

1

Předložený vynález se týká způsobu přípravy nových analogů prostaglandinu, přesněji nových karboxamidů N-(tetrazol-5-yl)-prostaglandinkarboxamidů.

Prostaglandiny jsou dvacetihlíkové nenasycené mastné kyseliny, které vykazují různé fyziologické účinky. Jejich struktura, nomenklatura, biologické účinky a farmakologické použití je popsáno v US patentech č. 3 971 825 a 3 984 400.

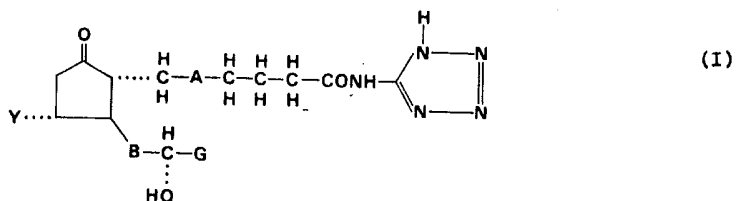
Běžným problémem biochemiků připravujících biologicky účinné syntetické preparáty je modulace biologického účinku příslušných aktivních sloučenin. Při tradičním výzkumu syntetických preparátů je snaha zvyšovat biologické účinky. Odborníci pracující na výzkumu prostaglandinu však pracují na zvýšení orální aktivity, prodloužení účinku, zvýšení jednoho fyziologického účinku skupiny prostaglandinů a potlačení ostatních. Poslední kritérium je důležité, protože bez nich by syntetické prostaglandiny vykazovaly nežádoucí vedlejší účinky. Například klinicky nevhodná by byla aplikace syntetických prostaglandinů proti vředům, neboť také způsobují průjemy.

Pro dosažení zvýšené selektivity se snaha výzkumu zaměřuje na "aktivní" místa přírodních prostaglandinů. Hlavně zahrnují karboxylovou skupinu na uhlíku 1, ketoskupinu nebo hydroxylovou skupinu na uhlíku v poloze 9, hydroxylovou skupinu v poloze 11 a obsahují lipofilní konec postranního řetězce. Tyto práce byly publikovány v následujících patentech a literatuře. US patenty č. 4 011 262, 4 024 179, 3 971 826, 3 932 389, 3 974 213, 3 054 741 a 3 987 087, B. J. Mayerlein a J. Prostaglandins 4, (1973) a W. Lipmann Prostaglandins 7, 231 (1974).

S překvapením bylo nalezeno, že prodloužením délky řetězce mezi funkční skupinou na

uhlíku 9 a postranním řetězcem kyselé skupiny zavedením amidické skupiny se dojde k vysoké biologické aktivitě.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy nových N-(tetrazol-5-yl)-prostaglandinkarboxamidů obecného vzorce I



nebo jejich farmakologicky vhodných solí, kde

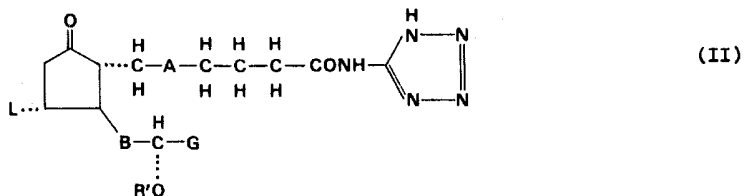
A je etylén nebo cis-vinylen,

B je etylén nebo trans-vinylen,

Y je atom vodíku nebo hydroxyl,

G je skupina CH_2Ar , CH_2OAr , nebo $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, kde Ar je fenyl, fluorfenyl, chlorfenyl, metylfenyl, etylfenyl, metoxyfenyl, etoxyfenyl, bifenyl nebo trifluormetylfenyl,

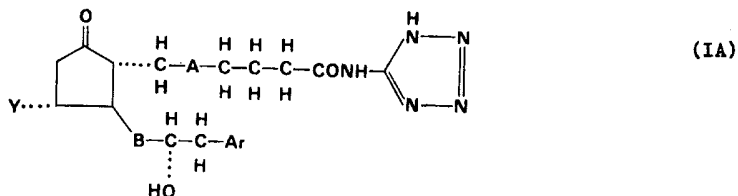
který se vyznačuje tím, že meziprodukt obecného vzorce II



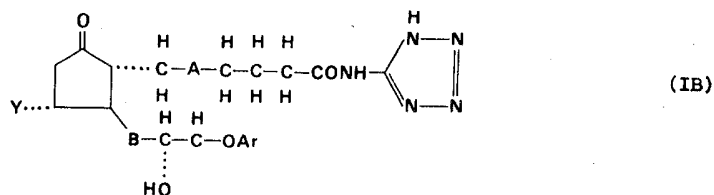
kde A, B a G mají význam uvedený výše, L je atom vodíku nebo OR' a R' je labilní skupina chránící hydroxyl, se nechá reagovat s mírným hydrolytickým činidlem a převede se tak chránící skupina R' na atom vodíku

a případně se vzniklá sloučenina vzorce I nechá reagovat s farmakologicky vhodnou bází kovu, aminem, amoniakem nebo kvartérní amoniovou bází za vzniku farmakologicky vhodné soli sloučeniny vzorce I.

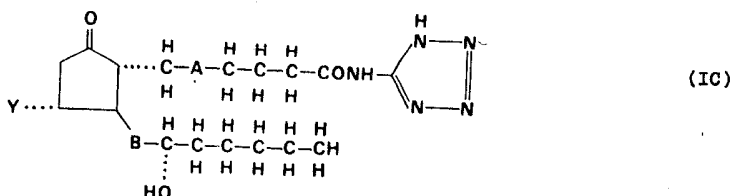
Nové sloučeniny vzorce I připravované postupem podle předloženého vynálezu zahrnují tři skupiny amidotetrazolových prostaglandinů na atom uhlíku v poloze 1, které mají různé profily biologické aktivity. Prvá skupina zahrnuje sloučeniny vzorce IA, které mají účinek vůči vředům



Druhá skupina zahrnuje sloučeniny vzorce IB, které mají účinek kontrolující oplodnění



Třetí skupina zahrnuje sloučeniny vzorce IC, které mají účinek bronchodilátorů nebo kontrolující oplodnění.



Ze strukturálních rozdílů skupin je patrné, že rozdíly jsou v omega nebo spodním postranním řetězci a kombinace této funkční skupiny s jinými důležitými, jako je amidotetrazolová skupina, způsobuje různé pozorované biologické aktivity.

Ve výše uvedených vzorcích IA, IB a IC mají substituenty A, B, Y, Ar stejný význam jaký byl uveden ve vzorci I výše.

Zejména výhodné sloučeniny jsou skupina 1, N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-bis-hydroxy-16-fenyl-16-omega-tetranor-5-cis-prostanamid, skupina 2, N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-bis-hydroxy-16-fenoxy-16-omega-tetranor-13-trans-prostenamid a skupina 3, N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-bis-hydroxy-5-cis-13-transprosta-dienamid.

Kromě toho také přicházejí v úvahu sloučeniny PGF typu odpovídajících tří skupin výše a ve formě farmakologicky vhodných solí, ve kterých kyselá tetrazolová část je neutralizována. (Zkratka PGF je používána pro označení prostaglandinů série F, které obsahují hydroxyskupinu v poloze 9, na rozdíl od 9-oxosloučenin příslušejícím k řadě E, běžně zkracované jako PGE.)

Při postupu podle předloženého vynálezu se karboxamidy N-(tetrazol)-prostaglandinu vzorce I syntetizují z příslušných analogických 11,15-bis(chráněná hydroxy)PGF nebo 11-deoxy-15-(chráněná hydroxy)PGF meziproduktů. Tyto meziprodukty mají stejné uspořádání vazeb v polohách 5 a 6 a 13 a 14, které odpovídají A a B konečných sloučenin vzorce I. Rozlišením vzorce jednotlivých sloučenin je podmíněna identita koncové skupiny spodního postranního řetězce příslušných výchozích sloučenin. Výchozí sloučenina pro sloučeninu vzorce IA tak má 16-aryl-omega-tetranorsubstituci v základní PGF struktuře, výchozí sloučenina pro sloučeniny vzorce IB má 16-aryloxy-omega-tetranorsubstituci a výchozí sloučenina pro sloučeniny vzorce IC má 15-n-pentyl-, 2-hexyl- nebo 2-metyl-2-hexyl-substituci na spodním řetězci PGF struktury. Tyto struktury jsou patrné z tabulky 1 ve vzorcích F1, F2 a F3.

Výchozí PGF sloučeniny pro každou skupinu jsou sloučeniny známé. Charakteristiky výchozích 11-hydroxysloučenin jsou uvedeny v US patentech č. 4 024 179, 3 887 589, 4 011 262 a 4 036 832, GB patentu č. 1 324 737, v práci B. J. Mayerlein aj. Prostaglandins, 4, 143 (1973) a E. J. Corey aj., J. Am. Chem. Soc. 93, 1 491 (1971) a charakteristiky výchozích

11-desoxy-sloučenin jsou uvedeny v GB patentu č. 1 419 181, německém DOS 2 548 267, v práci P. Crabbe aj., Tet. Let. 1 972, 1 123 a W. Lipmann, Prostaglandins, 7, 231 (1974).

Konverze výchozích sloučenin na sloučeniny vzorce I postupem podle předloženého vynálezu je uvedeno na schématu A.

Pro převedení výchozí sloučeniny na sloučeninu vzorce I se karboxylová skupina v poloze 1 nejprve převede na N-(tetrazol-5-yl)karboxamidovou skupinu (stupeň 1, schéma A). Tento N-(tetrazol)karboxamid PGF získaný jako meziprodukt se oxiduje Jonesovým reakčním činidlem na odpovídající PGE meziprodukt, ve kterém se odstraní chránič skupiny R' z 15-mono- nebo 11,15-bis-chráněných hydroxyl-skupin (stupeň 2.1 schéma A) a vznikne N-(tetrazol)karboxamid prostaglandinu vzorce IA, IB nebo IC. Alternativně se PGF sloučenina odpovídající PGE sloučenině vzorce IA, IB nebo IC může připravit jednoduchým štěpením chránič skupiny R' z C-11- a/nebo C-15-chráněných hydroxyl skupin N-(tetrazol)-karboxamidů.

T a b u l k a 1

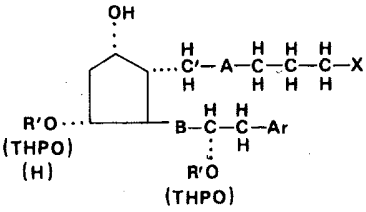
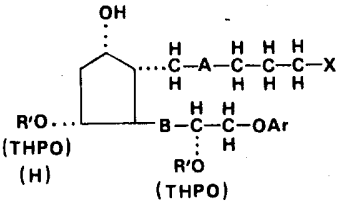
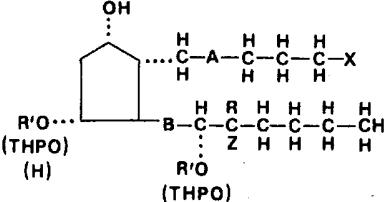
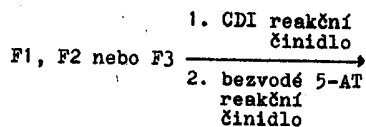
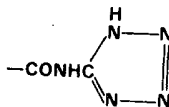
Výchozí materiály pro různé skupiny	
	<p>F1, výchozí materiál pro skupinu 1, X je -COOH</p>
	<p>F2, výchozí materiál pro skupinu 2, X je -COOH</p>
	<p>F3, výchozí materiál pro skupinu 3, X je -COOH</p>

Schéma A

Stupeň 1: tvorba N-(tetrazol-5-yl)karboxamidové skupiny



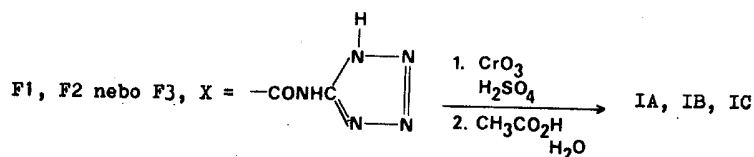
kde X je



CDI je karbonyldiimidazol

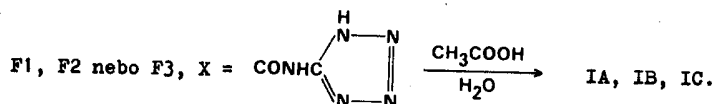
5-AT je 5-aminotetrazol.

Stupeň 2.1. oxidace Jonesovým činidlem a štěpení R'



1. vzorec IA, výchozí materiál je F1
2. vzorec IB, výchozí materiál je F2
3. vzorec IC, výchozí materiál je F3

Stupeň 2.2. štěpení chránicí skupiny R' a příprava sloučenin typu PGF



1. PGF sloučenina odpovídající sloučenině vzorce IA, výchozí sloučenina je F1
2. PGF sloučenina odpovídající sloučenině vzorce IB, výchozí sloučenina je F2
3. PGF sloučenina odpovídající sloučenině vzorce IC, výchozí sloučenina je F3.

Reakční stupně 2.1 a 2.2, které zahrnují štěpení chránicích skupin z C-11 a/nebo C-15 chráněných hydroxylových skupin a oxidaci 9-hydroxylové skupiny na 9-oxoskupinu jsou běžné reakce známé z chemie prostaglandinů. Ekvivalentní metody pro oxidaci C-9-hydroxylové skupiny a pro chránění C-11 a/nebo C-15-hydroxylových skupin jsou také známé z literatury a jsou zde aplikovatelné. Odborníci zabývající se chemií prostaglandinů našli, že selektivní oxidační metody jako je Pfitzner-Moffettova oxidace s dimetylsulfoxidem a dicyklohexylkarbodiimidem a Collinsova oxidace komplexem kysličníku chromového s pyridinem v metylénchloridu se mohou také použít pro oxidaci hydroxyly na keton. Také je známo mnoho metod a skupin vhodných pro chránění hydroxyskupin a odstranění hydroxylových skupin v polohách 11 a/nebo 15-prostaglandinu. Tyto labilní skupiny chránicí hydroxylové skupiny jsou odštěpitelné mírnými hydrolytickými činidly a jsou označeny jako R'. Tetrahydropranylová

skupina je nejvýhodnější chránicí skupinou. Některá ostatní mírná reakční činidla pro chránění hydroxylové skupiny použitelná při postupu podle předloženého vynálezu jsou dimethyl-terc.butylsilylskupina, která se může odstranit tetra-n-butylamonium fluoridem nebo vodnou kyselinou octovou a 1-metoxyetylén-1-yl-skupina, která je analogická tetrahydropyran-2-yl-skupině.

Stupeň 1 schématu A výše je novým postupem, který umožňuje přípravu amidu kyselé skupiny v poloze 1. Důležitost této skupiny spočívá v tom, že dosavadní znalosti ukazovaly na biologickou nezávislost délky řetězce mezi karboxylovou skupinou v poloze 1 a funkční skupinou v poloze 9, přičemž sloučeniny podle předloženého vynálezu mají ve skutečnosti prodlouženou délku řetězce o dva atomy amidické skupiny. N-(tetrazol-5-yl)-karboxamid-skupina se může připravit z karboxy skupiny nejprve vytvořením derivátu karboxylové skupiny se snadno odštěpitelnou skupinou a pak vytvoření amidu s 5-aminotetrazolem (5-AT činidla). Jakákoli odstupující skupina se může během přípravy připojit na karboxylovou skupinu prostaglandinového produktu (F1, F2, F3, tabulka 1), aniž by se rozkládal zbytek molekuly.

Jako typické odstupující skupiny a reakční činidla s odstupujícími skupinami se mohou použít pivaloyloxy/pivaloyl halogenid, který tvoří smíšené deriváty anhydridu a etoxyformyloxy/etoxyformylhalogenidy, které tvoří deriváty uhličitanu. Výhodnou odstupující skupinu tvoří imidazol-1-yl, který tvoří acylimidazolový meziprodukt. Pro přípravu N-(tetrazol-5-yl)karboxamidové skupiny přes acylimidazolovou skupinu se výchozí materiál prostaglandinkarboxylové kyseliny (F1, F2 nebo F3) nejprve nechá reagovat s 1,1-karbonyldiimidazolem jakožto činidlem s odstupující skupinou, v polárním aprotickém rozpouštědle jako je dimethylformamid, dietylfornamid, acetonitril, tetrahydrofuran nebo dimetylsulfoxid. In situ tak vznikne acylimidazolový meziprodukt. Imidazol-1-yl skupina připojená na karboxyl v poloze 1 se pak přímo nechá reagovat s 5-AT reakčním činidlem a vznikne požadovaný N-(tetrazol-5-yl)karboxamid. Stejně rozmezí reakčních teplot se může použít jak pro vznik, tak odštěpení acylimidazolu. Toto rozmezí se pohybuje od teploty místnosti do teploty kolem 120 °C a s výhodou se reakce provádí při teplotě kolem 90 °C nebo teplotě varu.

Po vzniku N-(tetrazol-5-yl)-karboxamidové skupiny se provede reakční stupeň 2.1, při kterém se připraví sloučenina vzorce IA, IB nebo IC nebo reakce podle stupně 2.2, při které se připraví sloučenina typu PGF.

V řadě *in vivo* a *in vitro* testů bylo nalezeno, že prostaglandinové sloučeniny vzorce I vykazují extrémní selektivitu. Jejich biologickým úkolem je snížení mnohých fyziologických aktivit přírodních prostaglandinů, za současného udržení aktivity v jedné oblasti. Testy, které umožňují stanovení selektivity zahrnují mezi jiným účinky na izolovaných hladkých svalech dělohy morčat, účinek na krevní tlak u psů, inhibice histaminem indukované bronchokontrakce u morčat, inhibice chladem, stresem vyvolaných vředů u krysu, antisekretori aktivita u psů a průjmový účinek u myši.

Po srovnání s účinky způsobenými přírodními prostaglandiny ve stejných testech se fyziologické odpovědi tří skupin experimentálních prostaglandinů v těchto testech mohou použít pro stanovení jejich použitelnosti pro léčení přírodních a patologických onemocnění. Na základě tohoto srovnání se prostaglandiny vzorce IA podle předloženého vynálezu mohou použít jako selektivní činidla proti vředům, sloučeniny vzorce IB jako činidla proti oplodnění a sloučeniny vzorce IC, kde R je metyl nebo atom vodíku a Z je atom vodíku, se mohou použít jako bronchodilátory a sloučeniny vzorce IC, kde jak R, tak Z jsou metyly, se mohou použít jako činidla pro kontrolu oplodnění.

Biologické testy pro prostaglandiny vzorce IA ukazují, že mají význačný účinek proti vředům za současného snížení hypotenzivního účinku, účinku na hladké svaly dělohy, průjmového účinku a bronchodilatačního účinku ve srovnání s přírodním prostaglandinem PGF₂. Stejný typ pozorování ukazuje, že prostaglandiny vzorce IC, kde R je metyl nebo atom vodíku a Z je atom vodíku, vykazují silný bronchodilatační účinek a snížený účinek na hladké svaly dělohy, snížený účinek hypotenzivní, protivředový a průjmový. Stejně tak prostaglandiny vzorce IC vykazují výrazný účinek na hladké svaly dělohy a snížený účinek hypotenzivní, bronchodilatační a průjmový. Výsledky jsou patrné z následující tabulky.

Název	T. t.	Poř. č.	GPJ ^a)	GPB ^b)	DBP ^c)	MD ^d)	AU ^e)	A ^f)	Struktura	
N-(tetrazol-5-yl)- -9-oxo-11alfa,15alfa- -dihydroxy-5-cis-13- -trans-prostadienamid	162°	1					72			
N-(tetrazol-5-yl)- -9-oxo-11alfa,15alfa- -dihydroxy-13-trans- -prostenamid		2					16			
N-(tetrazol-5-yl)- -9-oxo-11alfa,15alfa- -dihydroxy-13-trans- -16-fenyl-omega- -tetranorprostenamid	149-150°	3					31			
N-(tetrazol-5-yl)- -9-oxo-11alfa,15alfa- -dihydroxy-5-cis-16- -fenyl-omega-tetranor- prostenamid	75-78°	4					47	0,04	42 %	

pokračování tabulky

Název	T. t.	Poř. č.	GPU ^a	GPB ^b	DBP ^c	MD ^d	AU ^e	AF ^f	Struktura
N-(tetrazol-5-yl)- -9-oxo-11alfa,15alfa- -dihydroxy-5-cis-13- -trans-16-fenoxy- -gamma-tetranor- -prostadienamid	105-107°	5	45	22	70	0			
N-(tetrazol-5-yl)- -9-oxo-15alfa- -hydroxy-13-trans- -16-fenoxy-gama- -tetranorprosten- amid	125-126°	6							

- a) relativní spasmogenní účinek (PGE₂/PGF_{2α} = 100) na izolované děloze morčat
b) přibližně % ochrana ekvimolární aerosolovou dávkou (vztaženo na 100 μg/ml PGE₂)
c) návyková hodnota (v μg/kg intravenózně) pro depresivní účinek na krevní tlak psů
d) relativní schopnost (PGE₂ = 100) pro vyvolání diarrhoea u myši
e) protivředový účinek u krys per os v dávce 2 x 0,5 mg (A-aktivní, I-neaktivní)
f) procenta inhibice pentagastrinem stimulované sekrece žaludeční kyseliny v dávce 50 μg/kg per os.

Prostaglandiny podle předloženého vynálezu se mohou použít v řadě farmaceutických preparátů, které obsahují prostaglandiny nebo jejich farmaceuticky vhodné soli. Sloučeniny se mohou aplikovat stejným způsobem jako přírodní prostaglandiny různými vhodnými způsoby jako je intravenózní, orální nebo topická aplikace, včetně aerosolové aplikace, dále intravaginální, intraamniotická a extraamniotická nebo intranasální aplikace. Selektivní aktivita příslušné skupiny prostaglandinů podle předloženého vynálezu a jejich uvažované použití stanovuje aplikační způsoby. Například příslušné vhodné způsoby pro prostaglandiny vzorce IB jsou intravenózní, orální, intravaginální, intra- a extraamniotické aplikace, zatímco příslušné vhodné aplikační způsoby pro bronchodilatační prostaglandiny vzorce IC jsou aerosoly, intranasální, orální a intravenózní aplikace.

Pro farmaceutické preparáty a pro pevné směsi prostaglandinů vzorce I jsou použitelné farmaceuticky vhodné soli kyselé tetrazolové skupiny s farmaceuticky vhodnými kationty kovů, amoniiovými kationty nebo kvarterními amoniiovými kationty.

Zejména výhodnými kationty kovů jsou kationty alkalických kovů, jako je například lithium, sodík a draslík, kovů alkalických zemin, jako je vápník a hořčík a kationtů ostatních kovů jako je hliník, zinek a železo, přičemž všechny tyto spadají do rozsahu předloženého vynálezu.

Farmaceuticky vhodné kationty odvození od aminů jsou odvozené od primárních, sekundárních nebo terciárních aminů. Příklady vhodných aminů jsou metylamin, dimethylamin, triethylamin, etylamin, benzylamin, alfa-fenyletylamin a beta-fenyletylamin, jakož i heterocyklické aminy, například piperidin, morfolin, pyrrolidin a piperazin, jakož i aminy, obsahující skupiny způsobující rozpustnost ve vodě nebo hydrofilní skupiny, například mono-, di- a trietanolamin, etyldietanolamin, galaktamin, N-metylglukosamin, efedrin, fenylefrin, epinefrin a prokain.

Příklady farmakologicky vhodných kvarterních amoniiových kationtů jsou tetrametylamonium, tetraetylamonium, benzyltrimetylamonium a fenyltrietylamonium.

Prostaglandiny podle předloženého vynálezu se mohou použít v různých farmaceutických preparátech, které obsahují sloučeninu nebo farmakologicky vhodnou sůl a mohou se aplikovat různými výše popsanými způsoby. I když příslušná dávka, forma a metoda aplikace jsou závislé na stavu pacienta a znalostech lékaře, ukazuje níže uvedený popis, že prostaglandiny podle předloženého vynálezu vzorce IA jsou použitelné jako činidla proti vředům, sloučeniny vzorce IB jako činidla pro kontrolu oplodnění, sloučeniny vzorce IC, kde R je atom vodíku nebo metyl a Z je atom vodíku jako bronchodilatační činidla a sloučeniny vzorce IC, kde jak R, tak Z jsou metyly jako činidla proti oplodnění.

Prostaglandiny vzorce IA jsou použitelné jako činidla proti vředům. Pro léčení žaludečních vředů se sloučeniny podle předloženého vynálezu aplikují orálně ve formě vodných suspenzí, etanolických roztoků nebo s výhodou ve formě kapslí nebo tablet obsahujících 0,001 až 0,10 mg/kg prostaglandinu v jedné dávce, přičemž se může použít až 12 dávek denně.

Pro indukci potratu se prostaglandiny vzorce IB a IC, kde R a Z jsou metyly, mohou aplikovat orálně v příslušně upravených tabletech, vodných suspenzích nebo alkoholických roztocích obsahujících 0,05 až 5 mg prostaglandinu v dávce, přičemž se může použít 1 až 7 dávek denně. Pro intravaginální aplikaci jsou vhodné laktosu obsahující tablety nebo impregnované tampóny, které obsahují 0,1 až 10 mg prostaglandinu v dávce a může se použít 1 až 7 dávek denně. Pro intraamniotické aplikace obsahuje vhodná formulace vodný roztok obsahující prostaglandin v dávce 0,05 až 5 mg/kg v dávce a může se použít 1 až 7 dávek denně. Pro extraamniotické aplikace obsahuje vhodná formulace vodný roztok obsahující prostaglandin v dávce 0,01 až 1 mg v dávce a může se použít 1 až 5 dávek denně. Alternativně se prostaglandiny vzorce IB a vzorce IC, kde R a Z jsou metyly, mohou použít intravenózně pro indukci potratu v dávkách 0,05 až 50 mikrogramů prostaglandinu za minutu po dobu 1 až 24 hodin.

Jiným použitím prostaglandinů vzorce IB a vzorce IC, kde jak R a Z jsou metyly, je vyvolání porodních bolestí. Pro tyto účely se etanolsolný roztok prostaglandinů použije pro intravenózní infúzi v množství od asi 0,1 do 10 mikrogramů/kg za minutu po dobu 1 až 24 hodin.

Jiným použitím pro prostaglandiny vzorce IB a IC, kde R a Z jsou metyly, je použití proti oplodnění. Pro tyto účely se používají tablety pro intravaginální nebo orální aplikace, která obsahuje 0,1 až 10 mg prostaglandinu v dávce a může se použít 1 až 7 dávek v den nebo po očekávaném dnu menstruace. Pro synchronizaci estrálního cyklu u prasat, ovcí, krav a koní se aplikuje roztok nebo suspenze obsahující 0,3 až 30 mg prostaglandinu v dávce, která se aplikuje podkožně nebo intramuskulárně 1 až 4 dny.

Prostaglandiny vzorce IC, kde R je atom vodíku nebo metyl a Z je atom vodíku, jsou použitelné jako bronchodilatační činidla a pro zvyšování nosní průchodnosti nebo funkčnosti. Příslušná dávková forma pro toto léčení je roztok prostaglandinu ve vodném etanolu nebo terc.butanolu nebo se používá jejich suspenze ve formě aerosolu za použití inertního plynu jako propelentu, přičemž množství použitého prostaglandinu je asi od 5 do 500 mikrogramů v dávce.

Pro přípravu jakékoli z výše uvedených dávkových forem nebo kterékoli z výše uvedených možných forem se mohou použít různé inertní ředidla, přísady nebo nosiče. Jako takové látky se mohou například použít voda, etanol, želatiny, laktóza, škroby, stearat hořečnatý, talek, rostlinné oleje, benzylalkohol, gummy, polyalkylenglykoly, cholesterol a ostatní známé nosiče. Případně tyto farmaceutické směsi mohou obsahovat další přísady jako jsou konzervační prostředky, smáčedla, stabilizační činidla a jiná terapeutická činidla, jakož i antibiotika.

Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech. Infračervená spektra byla získána na Perkin-Elmer Granting Infrared Spectrometer a údaje jsou v mikronech. NMR spektra byla získána na Varian HA-60 spektrometru a údaje jsou v ppm. Teploty tání jsou nekorigované a údaje jsou ve stupních Celsia. Chromatografie na tenké vrstvě byla prováděna na silikagelu a údaje jsou uvedeny jako R_f.

Tam, kde údaje teplot v příkladech nejsou uvedeny, byly obecně reakce prováděny při teplotě místnosti mezi 15 až 30 °C.

Doba reakce popsaná v příkladech pokud není uvedeno, je stanovena podle sledování reakce chromatografií na tenké vrstvě. Byl použit běžný systém pro chromatografii na tenké vrstvě silikagelu na skle (E. Merck-Silica Gel plates E. Merck, Darmstadt) a byly použity směsi benzenu a éteru nebo metanolu a chloroformu. Pro detekci byl použit vanilin v etanolu nebo páry jodu. ("Introduction to Chromatography" J. M. Bobbitt, A. E. Schwarting, R. J. Gritter, Van Nostrand-Renhold, N. Y. 1968.) Obecně je reakce v podstatě u konce, jestliže skvrna výchozího materiálu při chromatografii na tenké vrstvě vymizí.

P ř í k l a d 1

N-(tetrazol-5-yl)-9-alfa-hydroxy-11-alfa-15-alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-prostadienamid (1)

K roztoku 415 mg (0,795 mmol) 9-alfa-hydroxy-11-alfa-15-alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-prostadienové kyseliny (SM) v 10 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 134 mg (0,825 mmol) 1,1-karbonyldiimidazolu. Roztok se zahřívá 4 hodiny v atmosféře dusíku na 95 °C a pak se přidá 70 mg (0,25 mol) bezvodého 5-aminotetrazolu. Roztok se zahřívá v atmosféře dusíku 1,5 hodiny na 95 °C a pak odpařením na rotační odparce se získá

823 mg surové sloučeniny (1) ve formě viskózního oleje. Její NMR spektrum (CDCl_3) vykazuje následující charakteristické absorpce (δ v ppm):

5,65-5,24 (multiplet) - olefinické H

4,81-4,62 (multiplet) - $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{O} \end{array}$

1,92 (triplet, $J = 4$ cps) - CH_3

P ř í k l a d 2

N-(tetrazol-5-yl)-9-alfa-11-alfa-15-alfa-trihydroxy-5-cis-13-trans-prostadienamid (2)

Roztok 200 mg surového N-(tetrazol-5-yl)-9-alfa-hydroxy-11-alfa-15-alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-prostadienamidu (1) v 10 ml 63:35 směsi kyseliny octové k vodě se míchá v atmosféře dusíku 18 hodin při teplotě místnosti, načež se odpaří na rotační odparce. Přidá se benzen a třikrát se provede odpaření na rotační odparce. Vyčištěním surového odparku na koloně silikagelu za použití směsi chloroformu-etylacetát se získá sloučenina uvedená v nadpisu (2) o hmotnosti 6 mg, teplotě tání 168 až 172 °C (po krystalizaci ze směsi etanolu a éteru).

Chromatografie na tenké vrstvě ve směsi chloroformu a metanolu (3:2) $R_f = 0,26$.

P ř í k l a d 3

N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-prostadienamid (3)

K roztoku 623 mg (1,06 mmol) N-(tetrazol-5-yl)-9-alfa-hydroxy-11-alfa-15-alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-prostadienamidu (1) v 15 ml acetonu ochlazenému na -20 °C se přidá 0,38 ml Jonesova reakčního činidla. Směs se pak míchá 20 minut a rozloží se za chladu přidáním 0,38 ml isopropylalkoholu. Směs se pak míchá 5 minut, zředí se etylacetátem (25 ml), promyje se vodou (3x 5 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (5 ml), vysuší síranem hořečnatým a zahuštěním se získá sloučenina uvedená v nadpisu (3) ve formě viskózního oleje o hmotnosti 295 mg.

Chromatografie na tenké vrstvě ve směsi metylénchlorid-metanol 9:1 $R_f = 0,48$.

P ř í k l a d 4

N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-dihydroxy-5-cis-13-trans-prostadienamid (4)

Roztok 295 mg surového N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-cis-13-trans-prostadienamidu (3) v 30 ml 65:35 směsi kyseliny octové a vody se míchá 18 hodin v atmosféře dusíku při teplotě místnosti. Roztok se zahustí na rotační odparce, přidá se benzen a třikrát se odpaří. Čištěním odparku na koloně silikagelu směsí chloroformu a etylacetátu se získá sloučenina uvedená v nadpisu (4) o hmotnosti 22 mg, teplotě tání 162 °C. Infračervené spektrum (KBr) vykazuje následující charakteristické absorpce v mikronech

5,71 (keton)

5,87 (amid)

6,12

10,33 (trans olefin).

P ř í k l a d 5

Následující sloučeniny se připraví postupy podle příkladu 1 až 4 tak, že se nahradí příslušná výchozí PGF-karboxylová kyselina za sloučeninu (SM) v příkladu 1.

5A. N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-dihydroxy-13-trans-prostenamid, t. t. pevný produkt, NMR (CD₃OD) (δ ppm): 5,76, 5,44 (multiplet) trans-olefin; 1,88 (triplet, J = 4 cps) CH₃.

5B. N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-dihydroxy-5-cis-16-fenyl-omega-tetranor-prostendiamid, t. t. 75 až 78 °C, NMR (CD₃OD) (δ ppm): 7,08 (singlet) C₆H₅; 5,43-0,17 (multiplet) cis-olefin.

5C. N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-dihydroxy-13-trans-16-fenyl-omega-tetranorprostenamid, t. t. 149 až 150 °C, IČ (KBr) (v mikronech): 5,67 (keton), 5,83 a 6,10 (amid), 10,28 (trans-olefin).

5D. N-(tetrazol-5-yl)-9-alfa-11-alfa-15-alfa-trihydroxy-5-cis-13-trans-16-fenoxy-omega-tetranorprostadienamid, t. t. 87 až 90 °C, IČ (KBr) (v mikronech): 5,97 a 6,25 (amid), 10,35 (trans-olefin).

5E. N-(tetrazol-5-yl)-9-oxo-11-alfa-15-alfa-dihydroxy-5-cis-13-trans-16-fenoxy-omega-tetranorprostadienamid, t. t. 105 až 107 °C, IČ (KBr) (v mikronech): 5,68 (keton), 5,85 a 6,10 (amid), 10,28 (trans-olefin).

Syntéza sloučenin v příkladech 1 až 5 ukazuje, že 11-hydroxyprostaglandiny vzorce I podle předloženého vynálezu a odpovídající sloučeniny PGF typu se mohou připravit použitím chemických metod popsaných v příkladech 1 až 4 záměnou příslušných 11,15-bis-(tetrahydro-pyran-2-yl) PGF₂, 13,14-dihydro PGF₂, PGF₁ nebo PGF₀, kde substituentem v poloze 16 je fenyl nebo substituovaný fenyl pro přípravu sloučeniny vzorce IA, fenoxy nebo substituovaný fenoxy pro přípravu sloučenin vzorce IB a n-butyl nebo metyl a n-butyl pro přípravu sloučenin vzorce IC a pro přípravu PGF meziprojektu označeného (SM) v příkladu 1 jsou substituenty pro substituovaný fenyl nebo fenoxy atom fluoru, chloru, metyl, etyl, metoxyl, etoxyl, fenyl nebo trifluormetyl.

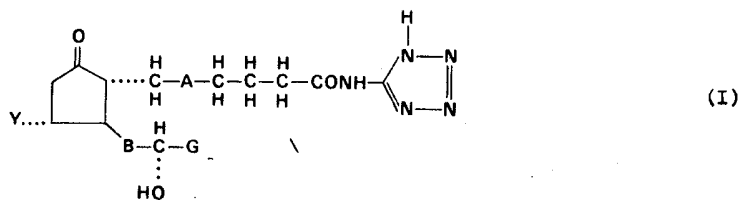
P ř í k l a d 6

N-(tetrazol-5-yl)-9-alfa-hydroxy-15-alfa-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16-fenoxy-omega-tetranor-13-trans-prostenamid (6)

K roztoku 0,795 mmol 9-alfa-hydroxy-15-alfa-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16-fenoxy-omega-tetranor-13-trans-prosténové kyseliny (DSM) v 10 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 134 mg (0,825 mmol) 1,1-karbonyldiimidazolu. Roztok se zahřívá 4 hodiny v atmosféře dusíku na 95 °C a pak se přidá 70 mg (0,825 mol) bezvodého 5-aminotetrazolu. Roztok se zahřívá 1,5 hodiny na 95 °C a pak se zahustí na rotační odparce a získá se surová sloučenina uvedená v nadpisu (6).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nových N-(tetrazol-5-yl)-prostaglandinkarboxamidů obecného vzorce I



nebo jejich farmakologicky vhodných solí, kde

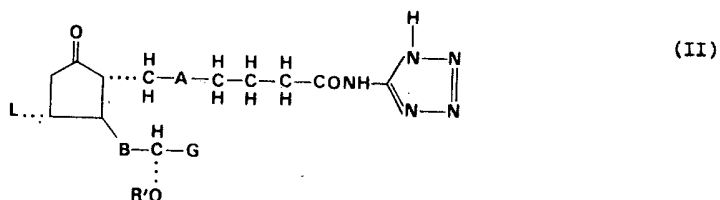
A je etylén nebo cis-vinylen,

B je etylén nebo trans-vinylen,

Y je atom vodíku nebo hydroxyl,

G je skupina CH_2Ar , CH_2OAr nebo $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, kde Ar je fenyl, fluorfenyl, chlorfenyl, metylfenyl, etylfenyl, metoxyfenyl, etoxyfenyl, bifenyl nebo trifluormetylfenyl,

vyznačený tím, že meziprodukt obecného vzorce II



kde A, B a G mají význam uvedený výše, L je atom vodíku nebo OR' a R' je labilní skupina chránící hydroxyl, se nechá reagovat s mírným hydrolytickým činidlem a převede se tak chránící skupina R' na atom vodíku

a případně se sloučenina vzorce I nechá reagovat s farmakologicky vhodnou bází kovu, amoniem, amoniakem nebo kvartérní amoniou bází za vzniku farmakologicky vhodné soli sloučeniny vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí materiál použije sloučenina obecného vzorce II, kde R' je tetrahydropyran-2-yl, dimetyl-terc.butylsilyl nebo 1-metoxy-etylén-1-yl a jako mírné hydrolytické činidlo se použije vodná kyselina octová.