

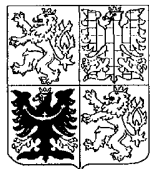
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3395

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/080216**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/IB99/00480**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/50242**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 405/00

A 61 K 31/5575

A 61 P 19/10

A 61 P 27/06

(71) Přihlašovatel:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, Cincinnati,
OH, US;

(72) Původce:

deLong Mitchell Anthony, West Chester, OH, US;
Amburgey Jack Snyder Jr., Loveland, OH, US;
Wos John August, Cincinnati, OH, US;
De Biswanath, Cincinnati, OH, US;
Soper David Lindsey, Cincinnati, OH, US;

(74) Zástupce:

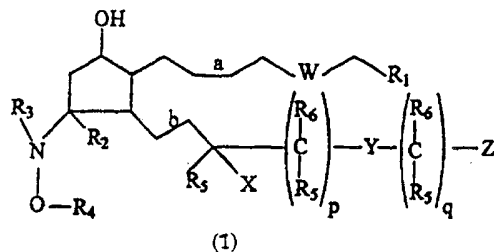
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové analogy prostaglandinů a jejich použití

(57) Anotace:

Jsou popsány nové analogy prostaglandinů obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , W, X, Z, a, b, p a q mají specifický význam, jejich optické isomery, diastereoisomery, enantiomery a farmaceuticky přijatelné soli, biohydrolyzovatelné amidy, estery a imidy. Sloučeniny jsou používány k léčbě kostních onemocnění a zeleného zákalu.



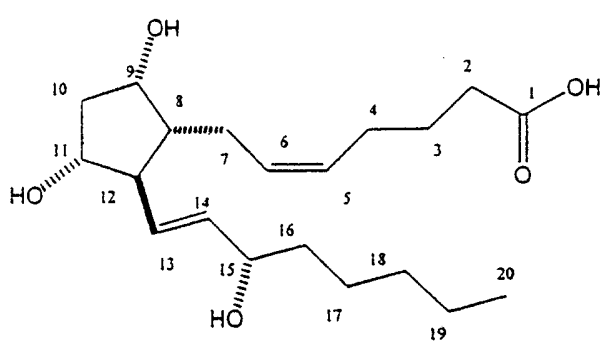
(1)

Nové analogy prostaglandinů a jejich použití
OBLAST TECHNIKY

Předmět vynálezu se týká jistých nových analogů přirozeně se vyskytujících prostaglandinů. Zejména se podstata vynálezu týká nových analogů prostaglandinu F. Podstata vynálezu se také týká metod použití zmíněných nových analogů prostaglandinu F. Preferovaná použití zahrnují metody léčby poruch kostí a zeleného zákalu.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

Přirozeně se vyskytující prostaglandiny (PGA, PGB, PGE, PGF, a PGI) jsou C_{20} nenasycené mastné kyseliny. PGF_{2a} , prostaglandin F vyskytující se přirozeně v lidském těle je charakterizován hydroxylovými skupinami v C_9 a C_{11} poloze acyklického kruhu a cis-dvojnou vazbou mezi C_5 a C_6 a trans- dvojnou vazbou mezi C_{13} a C_{14} . PGF_{2a} má následující vzorec:



Analogy přirozeně se vyskytujících prostaglandinů F byly objeveny v technice. Například: U.S. patent č. 4 024 179 vydaný Bindra a Johnson, 17.května 1977; německý patent č. DT-002 460 990 vydaný Beck, Lerch, Seeger a Taufel publikovaný 1.června 1976; U.S. patent č. 4 128 720 vydaný Hayashi, Kori a Miyake 5. prosince 1978; U.S. patent č. 4 011 262 vydaný Hess, Johnson, Bindra a Schaaf 8.března 1977; U.S. patent č. 3 776 938 vydaný Bergstrom a Sjovall 4.prosince 1973; P.W. Collins a S. W. Djuric, „Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin a Prostacyclin Analogs“, Chem. Rev. Vol. 93 (1993), pp. 1533-1564; G.L. Bundy a F.H. Lincoln, „Synthesis of 17-Phenyl-18,19,20-Trinorprostaglandins: I. The PG_1 Series“, Prostaglandins, Vol. 9 No.1 (1975), pp. 1-4; W.bartman, G. Beck, U. Lerch, H. Teufel, a B. Scholkens, „Luteolytic prostaglandins: Synthesis and Biological Activity“, Prostaglandins, Vol. 17 No.2 (1979), pp. 301-311; C. Liljebriis, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz a U. Hacksell,

„Derivatives of 17-Phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin $F_{2\alpha}$ Isopropyl Ester: Potential Antiglaucoma Agents“, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38 No.2 (1995), pp. 289-304.

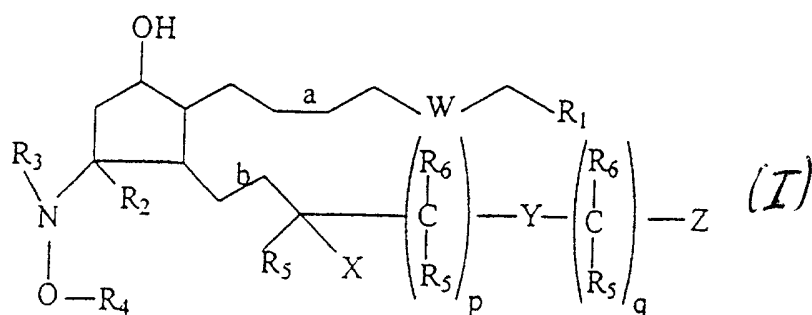
Přirozeně se vyskytující prostaglandiny jsou známy svým širokým spektrem farmakologických vlastností. Například: uvolňují hladké svalstvo, což má za následek rozšíření cév a průdušek, inhibují sekreci trávicích kyselin, inhibují agregaci krevních destiček, redukuje nitrooční tlak a vyvolávají porodní bolesti. Ačkoliv jsou přirozeně se vyskytující prostaglandiny charakterizovány svou aktivitou zejména proti jednotlivým prostaglandinovým receptorům, nejsou obecně specifické pro žádný prostaglandinový receptor. Avšak přirozeně se vyskytující prostaglandiny jsou známy tím, že způsobují řadu efektů jako zapálení, stejně tak povrchové podráždění, když jsou systematicky řízeny. Obecně se má za to, že rychlý metabolismus přirozeně se vyskytujících prostaglandinů následovaných jejich uvolněním v těle omezuje lokálně účinky prostaglandinů. Toto efektivně zabraňuje prostaglandinům ze stimulovaných prostaglandinových receptorů projít tělem a způsobuje efekty viděné v systémovém řízení přirozeně se vyskytujících prostaglandinů.

Prostaglandiny, zejména prostaglandiny série E (PGE) jsou známy jako silné stimulatory kostní resorpce. PGF_{2a} jsou také stimulatory kostní resorpce, ale ne tak silné jako PGE_2 . Také bylo demonstrováno, že PGF_{2a} má malý efekt na tvorbu kostí, což je srovnatelné s PGE_2 . Předpokládá se, že nějaké efekty PGF_{2a} na kostní resorpci, tvorbu a buněčnou replikaci mohou být zprostředkovány zvýšením produkce endogenní PGE_2 .

Z pohledu širokého spektra farmakologických vlastností přirozeně se vyskytujících prostaglandinů a místních efektů viděných v systémovém řízení těchto přirozeně se vyskytujících prostaglandinů byly provedeny pokusy na přípravu analogů přirozeně se vyskytujících prostaglandinů, které jsou selektivní pro specifický receptor nebo receptory. Počet takových analogů byl objeven v technice. Ačkoli druhy prostaglandinových analogů byly objeveny, je zde kontinuální potřeba silných selektivních prostaglandinových analogů pro léčbu různých nemocí a stavů.

PODSTATA VYNÁLEZU

Vynález poskytuje nové PGF analogy. Zvláště se presentovaný vynález týká sloučenin majících strukturu následujícího obecného vzorce: **I**?



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , W , X , Z , a , b , p a q jsou definovány níže.

Tento vynález také zahrnuje optické izomery, diastereisomery a enantiomery výše uvedeného vzorce, farmaceuticky přijatelné soli, biohydrolyzovatelné amidy, estery a imidy.

Sloučeniny presentovaného vynálezu jsou použitelné pro léčbu různých nemocí a stavů, takových jako jsou poruchy kostí a zelený zákal. Podle toho poskytuje vynález také farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny. Vynález dále poskytuje metody léčby kostních poruch a zeleného zákalu použitím sloučenin nebo prostředků je obsahujících.

„Acyl“ je skupina vhodná pro acylaci dusíkového atomu za tvorby amidu nebo karbamátu nebo kyslíkového atomu za tvorby esterové skupiny. Preferované acylové skupiny zahrnují benzoyl, acetyl, terc.butylacetyl, para-fenylbenzoyl a trifluoroacetyl. Více preferované acylové skupiny zahrnují acetyl a benzoyl. Nejpreferovanější acylovou skupinou je acetyl.

„Alkyl“ je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec mající 1 až 18 uhlíkových atomů, lépe 1 až 12, ještě lépe 1 až 6 a nejlépe 1 až 4 uhlíkové atomy. Alkylové řetězce mohou být přímé nebo větvené. Preferované větvené alkyly mají jeden nebo dva postranní řetězce, lépe jeden postranní řetězec. Preferovaný alkyl je nasycený. Nenasycený alkyl má jeden nebo více dvojných vazeb nebo jednu nebo více trojných vazeb. Preferovaný nenasycený alkyl má jednu nebo dvě dvojně vazby nebo jednu trojnou, lépe jednu dvojnou. Alkylové řetězce mohou být nesubstituované nebo substituované 1 až 4 substituenty. Preferovanými substituovanými alkyly jsou mono-, di- nebo trisubstituované. Substituentem může být nižší alkyl, halogen, hydroxyl, aryloxyl (např. fenoxyl), acyloxyl (např. acetoxyl), karboxyl monocyklický aromatický kruh (např. fenyl), monocyklický heteroaromatický kruh, monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh a aminoskupina.

„Nižší alkyl“ je alkylový řetězec skládající se z 1 až 6, lépe 1 až 4 atomů uhlíku.

„Aromatický kruh“ je aromatický uhlovodíkový kruhový systém. Aromatické kruhy jsou monocyklické nebo kondenzované bicyklické kruhové systémy. Monocyklické aromatické kruhy obsahují od 5 do asi 10 atomů uhlíku, lépe od 5 do 7 atomů uhlíku, a nejlépe od 5 do 6 atomů

uhlíku v kruhu. Bicyklické aromatické kruhy obsahují od 8 do 12 atomů uhlíku, lépe od 9 do 10 atomů uhlíku v kruhu. Aromatické kruhy mohou být nesubstituované nebo substituované 1 nebo 4 substituenty na kruhu. Substituenty mohou být halogenové, kyanové, alkylové, heteroalkylové, halogenalkylové, fenylové, fenoxyskupiny nebo jejich kombinace. Preferovanými substituenty jsou halogenové a halogenalkylové skupiny. Preferovanými aromatickými kruhy jsou naftyl a fenyl. Nejpreferovanějším aromatickým kruhem je fenyl.

"Kostní poruchou" je míněna nutnost kostní opravy nebo náhrady kosti. Což může nastat při: osteoporose (zahrnuje postmenopauzální osteoporosu, mužskou a ženskou senilní osteoporosu a působení kortikosteroidů způsobujících osteoporosu), osteoartritidě, Pagetově nemoci, osteomalacii (změknutí kosti), mnohočetných myelomech a jiných forem rakoviny, při dlouhodobém upoutání na lůžko, chronickém nepoužívání končetin, anorexii, exogenní nebo endogenní gonadální nedostatečnosti, fraktuře kosti, chybění srůstu, defektech, protézni implantaci a podobně.

"Karbocyklický alifatický kruh" je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový kruh. Karbocyklické alifatické kruhy nejsou aromatické. Karbocyklické alifatické kruhy jsou monocyklické nebo jsou kondenzované, spiro nebo přemostěné bicyklické kruhové systémy. Monocyklické karbocyklické alifatické kruhy obsahují asi od 4 do 10 atomů uhlíku, nejlépe od 4 do 7 atomů uhlíku a nejlépe od 5 do 6 atomů uhlíku v kruhu. Bicyklické karbocyklické alifatické kruhy obsahují od 8 do 12 atomů uhlíku, nejlépe od 9 do 10 atomů uhlíku v kruhu. Karbocyklické alifatické kruhy mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do 4 substituentů na kruhu. Substituenty mohou být halogen, kyano, alkyl, heteroalkyl, halogenalkyl, fenyl, fenoxyskupiny nebo nějaká jejich kombinace. Preferované substituenty jsou halogen a halogenalkyl. Preferované karbocyklické alifatické kruhy obsahují cyklopentyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cykloheptyl a cyklooktyl. Více preferované karbocyklické alifatické kruhy obsahují cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl.

„Halogen“ je fluor, chlor, brom nebo jod. Preferovaný halogen je fluor, chlor a brom, více preferovaný je chlor a fluor, zvláště pak fluor.

„Halogenalkyl“ je přímý, rozvětvený nebo cyklický uhlovodík substituovaný jedním nebo více halogenovými substituenty. Preferované halogenalkyly jsou C_1 až C_{12} , více preferované jsou C_1 až C_6 , nejpreferovanější C_1 až C_3 . Preferované halogenové substituenty jsou fluor a chlor. Nejpreferovanější halogenalkyl je trifluormethyl.

„Heteroalkyl“ je nasycený nebo nenasycený řetězec obsahující uhlík a alespoň jeden heteroatom, kde žádné dva heteroatomy nejsou sousední. Heteroalkylové řetězce obsahují od 1 do 18 atomových členů (uhlík a heteroatomy) v řetězci, lépe od 1 do 12, ještě lépe od 1 do 6 a nejlépe

od 1 do 4 atomových členů. Heteroalkylové řetězce mohou být přímé nebo rozvětvené. Preferované rozvětvené heteroalkyly mají jednu nebo dvě větve, lépe jednu větev. Preferované heteroalkyly jsou nasycené. Nenasycený heteroalkyl má jednu nebo dvě dvojné vazby a/nebo jednu nebo více trojných vazeb. Preferované nenasyčené heteroalkyly mají jednu nebo dvě dvojné vazby nebo jednu trojnou vazbu lépe jednu dvojnou vazbu. Heteroalkylové řetězce mohou být nesubsituované nebo substituované od 1 do 4 substituentů. Preferované substituované heteroalkyly jsou mono-, di-, nebo trisubstituované. Substituenty mohou být nižší alkyly, halogen, hydroxy, aryloxy (např. fenoxi), acyloxy (např. acetoxy), karboxy skupiny, monocyklický aromatický kruh (např. fenyl) monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh monocyklický heteroaromatický kruh a aminoskupina.

„Heteroaromatický kruh“ je aromatický kruhový systém obsahující uhlík a asi od 1 do 4 heteroatomů v kruhu. Heteroaromatické kruhy jsou monocyklické nebo kondenzované bicyklické kruhové systémy. Monocyklické heteroaromatické kruhy obsahují asi od 5 do 10 členů atomu (uhlík a heteroatomy), lépe od 5 do 7 a nejlépe od 5 do 6 atomů v kruhu. Bicyklické heteroaromatické kruhy obsahují od 8 do 12 atomových členů, lépe od 9 do 10 atomů v kruhu. Heteroaromatické kruhy mohou být nesubsituované nebo substituované od 1 do 4 substituenty na kruhu. Substituenty mohou být halogen, kyano, alkyl, heteroalkyl, halogenalkyl, fenyl, fenoxi nebo nějaká jejich kombinace. Preferované substituenty jsou halogen, halogenalkyl a fenyl. Preferované heteroaromatické kruhy zahrnují thienyl, thiazol, purinyl, pyrimidyl, pyridil a furanyl. Více preferované heteroaromatické kruhy obsahují thienyl, furanyl a pyridyl. Nejpreferovanější heteroaromatický kruh je thienyl.

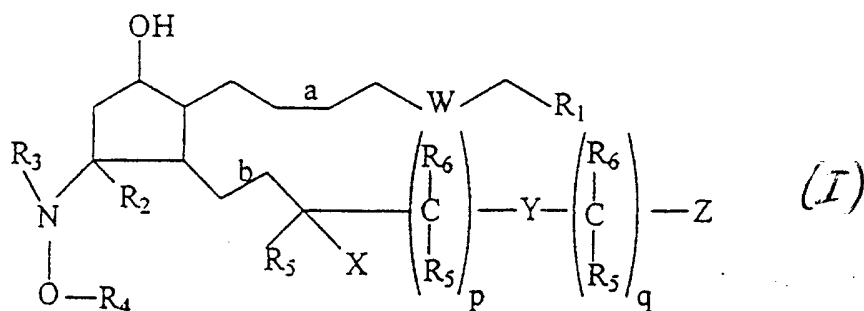
„Heteroatom“ je dusík, síra nebo kyslík. Skupiny obsahující více než jeden heteroatom mohou obsahovat různé heteroatomy.

„Heterocyklický alifatický kruh“ je nasycený nebo nenasycený kruh obsahující asi od 1 do 4 heteroatomů v kruhu, kde žádné dva heteroatomy spolu v kruhu nesousedí a žádný uhlíkový atom v kruhu nemá na sebe heteroatom navázaný ani hydroxylovou, aminovou nebo thiolovou skupinu. Heterocyklické alifatické kruhy nejsou aromatické. Heterocyklické alifatické kruhy jsou monocyklické nebo jsou kondenzované nebo přemostěné bicyklické kruhové systémy. Monocyklické heterocyklické alifatické kruhy obsahují asi od 4 do 10 atomových členů (uhlík a heteroatomy), lépe od 4 do 7 a nejlépe od 5 do 6 členů v kruhu. Bicyklické heterocyklické alifatické kruhy obsahují od 8 do 12 atomových členů, lépe od 9 do 10 atomových členů v kruhu. Heterocyklické alifatické kruhy mohou být nesubsituované nebo substituované od 1 do 4 substituentů na kruhu. Substituenty mohou být halogen, kyano, alkyl, heteroalkyl, halogenalkyl,

fenyl, fenoxý nebo nějaká jejich kombinace. Preferované substituenty jsou halogen a halogenalkyl. Preferované heterocyklické alifatické kruhy obsahují piperizyl, morfolinyl, tetrahydrofuranýl, tetrahydropyranýl a piperidyl.

„Fenyl“ je monocyklický aromatický kruh, který může nebo nemusí být substituovaný přibližně od 1 do 4 substituentů. Substituenty mohou být kondenzované, ale nemusí být s můstky a mohou být substituovány poloze *ortho*, *meta* nebo *para* na fenylovém kruhu nebo v nějaké jejich kombinaci. Preferované substituenty fenylového kruhu jsou halogen a halogenalkyl. Nejpreferovanější substituent je halogen. Preferovaná poloha substituentů na fenylovém kruhu je *ortho* nebo *meta*. Nepreferovanější poloha substituentů na fenylovém kruhu je *meta*.

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny mající následující obecný vzorec **I**



Ve výše uvedeném obecném vzorci: R_1 je CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_7 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_7$ nebo tetrazol, kde R_7 je alkyl, heteroalkyl, monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh, monocyklický aromatický kruh nebo monocyklický heteroaromatický kruh. Preferované R_7 je methyl, ethyl a isopropyl. Preferované R_1 je CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_7 , $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_7$ a tetrazol. Nejvíce preferované R_1 je CO_2H a CO_2R_7 .

Ve výše uvedeném obecném vzorci: W je O , NH , S , $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ nebo $(\text{CH}_2)_m$, kde m je celé číslo od 0 do asi 3. Preferované W je O a $(\text{CH}_2)_m$. Nejvíce preferované W je $(\text{CH}_2)_1$.

Ve výše uvedeném obecném vzorci: R_2 je H a R_3 je H nebo nižší alkyl nebo R_2 a R_3 jsou společně vázané kovalentní vazbou.

Ve výše uvedeném obecném vzorci: R_4 je H , alkyl, heteroalkyl, monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh, monocyklický aromatický kruh nebo monocyklický heteroaromatický kruh. Lépe když R_4 je H a nižší alkyl. Nejlépe když R_4 je

H. Ve výše uvedeném obecném vzorci: Každé R_5 je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující H, CH_3 a C_2H_5 . Preferované R_5 je H a CH_3 . Nejvíce preferované R_5 je H.

Ve výše uvedeném obecném vzorci: X je NHR_8 nebo OR_8 , kde každé R_8 je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující H, acyl, alkyl, heteroalkyl, monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh, monocyklický aromatický kruh a monocyklický heteroaromatický kruh. Preferované R_8 je H. Preferované X je OR_8 . Nejvíce preferované X je OH.

Ve výše uvedeném obecném vzorci: každé R_6 je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující H, CH_3 , C_2H_5 , OR_8 , NHR_8 . Preferované R_6 je H, CH_3 , C_2H_5 , OR_8 . Nejvíce preferované R_6 je H a CH_3 .

Ve výše uvedeném obecném vzorci: Y je O, NHR_8 , S, $S(O)$ nebo $S(O)_2$, kde žádný uhlík nemá připojený více než jeden heteroatom. Preferované Y je O, NHR_8 a S. Nejpreferovanější Y je O.

Ve výše uvedeném obecném vzorci: Z je H, methyl, monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický aromatický kruh, monocyklický aromatický kruh, monocyklický heteroaromatický kruh, bicyklický karbocyklický alifatický kruh, bicyklický heterocyklický alifatický kruh, bicyklický aromatický kruh nebo bicyklický heteroaromatický kruh, kde Y je S, $S(O)$ nebo $S(O)_2$ a Z je H, q je alespoň 1. Preferované Z je monocyklický aromatický kruh a monocyklický heteroaromatický kruh. Nejpreferovanější Z je thienyl a fenyl.

Ve výše uvedeném obecném vzorci: a a b jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující jednoduchou vazbu, cis dvojnou vazbu a trans dvojnou vazbu. Preferované a je jednoduchá vazba nebo cis dvojná vazba a preferované b je jednoduchá vazba a trans dvojná vazba.

Ve výše uvedeném obecném vzorci: p je celé číslo od 1 do 5, q je celé číslo od 0 do 5 a $p+q$ je od 1 do 5.

Vynález také obsahuje optické izomery, diastereoizomery a enantiomery výše uvedeného obecného vzorce. Preferovaná stereochemie ve všech stereocentrech sloučenin vynálezu napodobuje přirozeně se vyskytující PGF_{2a} .

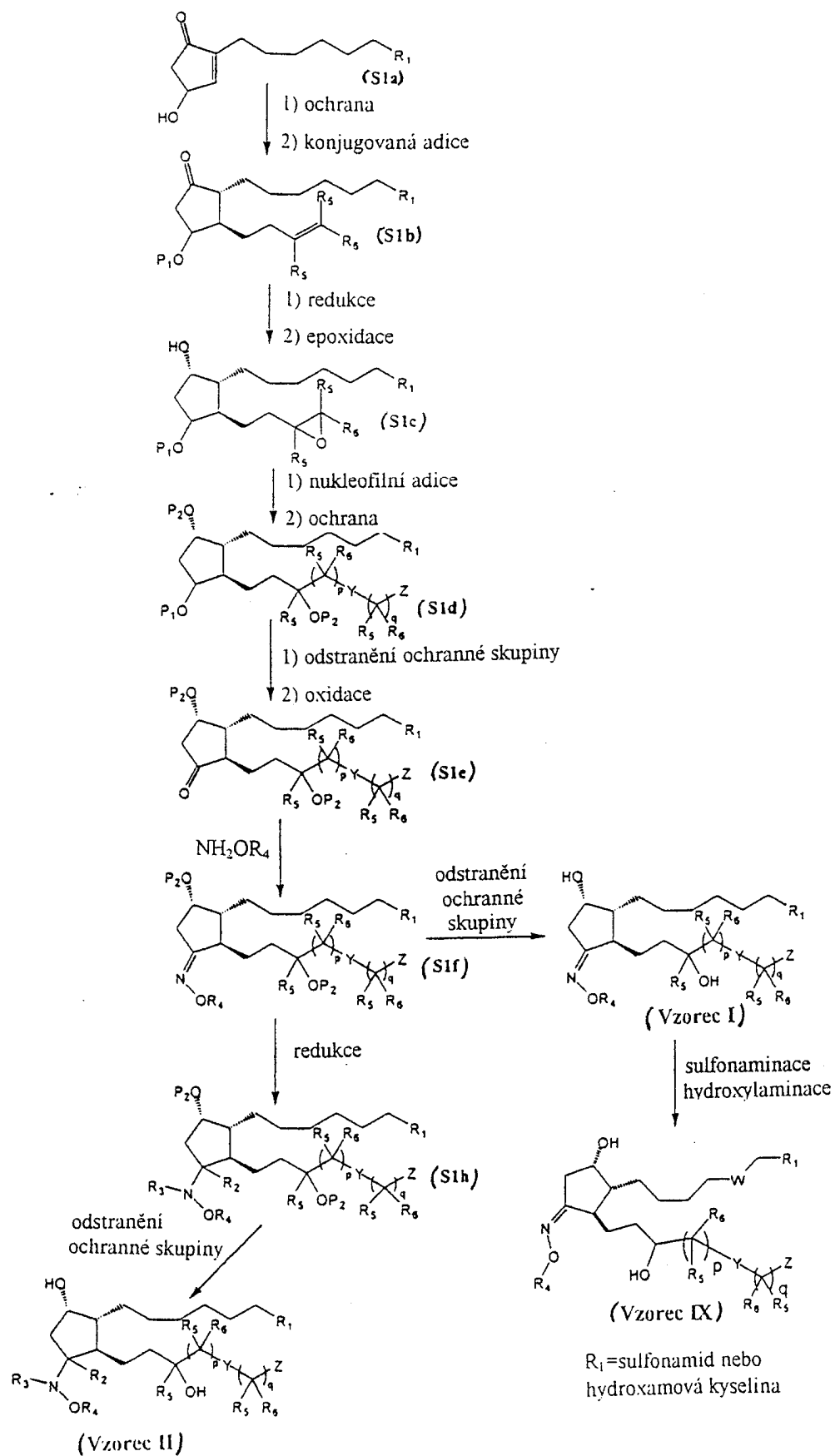
Bylo objeveno, že nové PGF analogy tohoto vynálezu jsou používány k léčbě kostních onemocnění, zvláště tehdy je-li potřeba významně zvýšit kostní hmotu, kostní objem nebo pevnost kostí. Bylo objeveno, že sloučeniny týkající se vynálezu mají následující výhody proti již známým způsobům léčby kostních onemocnění: (1) vzrůst trabeculárního čísla skrze tvorbu nových kostních trámčků, (2) vzrůst kostní hmoty a kostního objemu, zatímco je udržován pravidelný poměr kostních obratlů, (3) vzrůst kostní tvorby v endostenálním povrchu bez vzrůstu porovitosti.

Aby došlo ke stanovení a ocenění farmakologické aktivity sloučenin vynálezu, musí být provedeno jejich testování na zvířatech užitím různých zkoušek známých a odborných v technice. Např. kostní aktivita předmětných sloučenin může být vhodně demonstrována zkouškou navrženou k testování schopnosti předmětných sloučenin zvýšit kostní objem, hmotu nebo hustotu. Příklad takových zkoušek jsou testy na krysách, kterým byly odstraněny vaječníky. V této zkoušce byly šest měsíců starým krysám odstraněny vaječníky a po dvou měsících věku jim byla jednou denně podkožně podávána testovací látka. Po dokončení pokusu může být kostní hmota nebo hustota měřena duálním energetickým rtg absorptometrem (DXA), obvodovým kvantitativním počítačovým tomografem (pQCT) nebo mikropočítačovým tomografem (mCT). Statický a dynamický histomorfometr může být použit k měření vzrůstu nebo tvorby kostního objemu.

Farmakologická aktivita pro zelený zákal může být demonstrována užitím zkoušek navržených k testování schopnosti sloučenin způsobit pokles nitroočního tlaku. Příklady takových zkoušek jsou popsány v následujících odkazech: C. Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz and U. Hacksell, „Derivatives of 17-Phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin $F_2\alpha$ Isopropyl Ester: Potential Antiglaucoma Agents“, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38 No.2 (1995), pp. 289-304.

Sloučeniny používané v tomto vynálezu mohou být vyrobeny konvenčními organickými syntézami. Zvláště preferované syntézy jsou uvedeny v následujícím schematu 1 a schematu 2.

Schema 1



Podle výše uvedeného schema 1: R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X, Y, p, q a Z jsou, pokud ne jinak, definovány výše. Methyl 7[3-(R)-hydroxy-5-oxo-1-cyklopent-1-yl] heptanan 1a zobrazen jako výchozí sloučenina v schema 1 je komerčně dostupný (tak jako od Sumitomo Chemical nebo Cayman Chemical).

Ve výše uvedeném schema 1: Methyl 7[3-(R)-hydroxy-5-oxo-1-cyklopent-1-yl] heptanan 1a reaguje se silylačním činidlem a bází v rozpouštědle tak, že silylace probíhá snadno. Preferovaná silylační činidla obsahují terc.butyldimethylsilyl chlorid a terc.butyldimethylsilyl trifluormethansulfonát. Nejpreferovanějším silylačním činidlem je terc.butyldimethylsilyl trifluormethansulfonát. Preferované báze jsou triethylamin, trimethylamin a 2,6-lutidin. Více preferované báze jsou triethylamin a 2,6-lutidin. Nejpreferovanější bází je 2,6-lutidin. Preferovaná rozpouštědla jsou halogenuhlovodíková rozpouštědla, rozpouštědla s dichlormethanem jsou nejpreferovanější. Reakce snadno probíhá při teplotě mezi $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, lépe mezi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, nejlépe mezi $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $23\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Výsledná silylovaná sloučenina je izolována známými metodami v těchto případech běžně používanými v technice, které zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přechištění silyletheru po izolaci destilací za vakua.

Výsledná silylovaná sloučenina pak reaguje s měďnou sloučeninou vytvořenou Grignardovou reakcí vhodného alkenyl bromidu, jak bylo popsáno např. v následujících odkazech: H.O.House et. al., „The Chemistry of Carbanions: A Convenient Precursor for the Generation of Lithium Organocuprates“, J. Org. Chem. Vol. 40 (1975) pp. 1460-69; and P. Knochel et. al., „Zinc and Copper Carbenoids as Efficient and Selective α,β -Multicoupling Reagents“, J. Amer. Chem. Soc. Vol. 111 (1989) p. 6474-76. Preferované alkenyl bromidy jsou 4-bromo-1-buten, 4-bromo-1-butyln, 4-bromo-2-methyl-1-buten a 4-bromo-2-ethyl-1-buten. Nejpreferovanější alkenyl bromid je 4-bromo-1-buten. Preferovaná rozpouštědla jsou etherová rozpouštědla, z nichž je preferován diethylether a tetrahydrofuran. Nejpreferovanějším rozpouštědlem je tetrahydrofuran. Grignardovo činidlo může vznikat při teplotě mezi $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, lépe mezi $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a nejlépe mezi $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Doba reakce je spíše mezi 1 až 6 hodinami, častěji mezi 2 až 5 hodinami a nejčastěji mezi 3 až 4 hodinami.

Jakmile je Grignardovo činidlo vytvořeno, z alkenyl magnesia je vyrobena Cu sloučenina. Teplotní rozsah pro tvorbu měďnaté sloučeniny je mezi $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Preferovaný teplotní rozsah je mezi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nejpreferovanější teplotní rozsah je mezi $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Preferovaná doba reakce je mezi 30 minutami a 6 hodinami. Více preferovaná doba reakce je mezi 45 minutami a 3 hodinami a nejpreferovanější doba reakce je mezi 1 až 1,5 hodinou.

Sloučenina zobrazena jako S1b je izolována známými metodami, které se obvykle v těchto případech v technice používají. Takové metody zahrnují, ale nejsou limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přečištění sloučeniny S1b rychlou chromatografickou metodou na silikagelu (Merck, 230 až 400 počet ok síta) užitím 10% ethylacetátu (EtOAc) v hexanu jako eluentu.

S1b pak reaguje s hydridovým redukčním činidlem a polárním, protickým rozpouštědlem za vzniku C₉ alkoholu. Preferovaná redukční činidla jsou tetrahydrohlinitan lithný, borohydrid sodný a L-selektrid. Více preferovaná redukční činidla jsou borohydrid sodný a L-selektrid. Nejpreferovanějším redukčním činidlem je borohydrid sodný. Preferovaná rozpouštědla jsou methanol, ethanol a butanol. Nejpreferovanějším rozpouštědlem je methanol. Redukce probíhá při teplotě mezi -100 °C až 23 °C. Preferovaný teplotní rozsah je mezi -60 °C až 0 °C. Nejpreferovanější teplotní rozsah je mezi -45 °C až -20 °C.

Výsledný alkohol z S1b je izolován známými metodami obvykle v těchto případech používanými v technice. Takové metody zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přečištění alkoholu rychlou chromatografickou metodou na silikagelu (Merck, 230 až 400 počet ok síta) užitím 20% EtOAc v hexanu jako eluentu.

Alkohol může být chráněn, jak je dříve v tomto textu popsáno. Chráněný a nechráněný alkohol je dále zpracován s *meta*-chloroperbenzoovou kyselinou v halogenuhlovodíkovém rozpouštědle za vzniku nového epoxidového meziproduktu zobrazeného jako S1c. Preferovaná halogenuhlovodíková rozpouštědla jsou dichlormethan, dichlorethan a chloroform. Více preferovaná rozpouštědla jsou dichlormethan a dichlorethan. Nejpreferovanějším halogenuhlovodíkovým rozpouštědlem je dichlormethan.

Sloučenina zobrazena jako S1c je izolována známými metodami obvykle v těchto případech v technice používanými. Takové metody zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přečištění sloučeniny S1c rychlou chromatografickou metodou na silikagelu (Merck, 230 až 400 počet ok síta) užitím 20% EtOAc v hexanu jako eluentu.

Epoxidový meziprodukt, který je zobrazen jako S1c může reagovat s kyslíkovým, sírovým a dusíkovým atomem, který obsahuje nukleofily, jak bylo objeveno např. J. G. Smith, „Synthetically Useful Reactants of Epoxides“, *Synthesis* (1984) p. 629-656, za vzniku C₁₁-chráněných-13,14-dihydro-15-substituovaných-16-tetranor prostaglandin F_{1α} derivátů.

S nukleofily atomu síry reakce probíhá mezi 150 °C a 0 °C, lépe mezi 120 °C a 20 °C a nejlépe mezi 80 °C a 50 °C. Preferované báze účastníci se reakce jsou triethylamin, N,N-

diisopropylethylamin a trimethylamin. Nejpreferovanější bázi je triethylamin. Preferovaná rozpouštědla jsou aromatická uhlovodíková rozpouštědla. Preferovaná rozpouštědla jsou xylen, toluen a benzen. Nejpreferovanějším rozpouštědlem je benzen. Při reakcích s nukleofily atomu dusíku a atomu kyslíku jsou preferovaná etherová rozpouštědla a polární, protická rozpouštědla. Více preferovaná etherová rozpouštědla jsou diethylether, dibutylether a tetrahydrofuran. Nejpreferovanějším etherovým rozpouštědlem je tetrahydrofuran. Preferovaná polární a protická rozpouštědla jsou ethylalkohol, methylalkohol a terc.butyl alkohol. Nejpreferovanějším polárním a protickým rozpouštědlem je ethylalkohol.

Proces otevření kruhu s nukleofily atomu dusíku a atomu kyslíku může být katalyzován Lewisovými činidly. Preferovanými Lewisovými činidly jsou chloristan hořečnatý, trimethylsilyl trifluoromethansulfonát a trimethylaluminium. Nejpreferovanějším Lewisovým činidlem je chloristan hořečnatý. Reakce probíhá v teplotním rozsahu mezi 150 °C a 23 °C, lépe mezi 125 °C a 40 °C a nejlépe mezi 100 °C a 75 °C.

Selektivní ochrana atomů C₉ až C₁₅ může být dosažena známými metodami obvykle v těchto případech v technice používanými. Preferované chránící skupiny jsou, ale nejsou jimi limitovány, acylační činidla, alkylační činidla a uhličitánová činidla. Nejpreferovanější chránící skupinou je acetyl. Preferovaná rozpouštědla jsou halogenuhlovodíková a aminová rozpouštědla. Nejpreferovanějším rozpouštědlem je pyridin. Preferovaná činidla jsou acetyl halogenidy a anhydrid kyseliny octové. Nejpreferovanějším činidlem je anhydrid kyseliny octové. Teplotní rozsah reakce je od -100 °C do 100 °C. Preferovaný teplotní rozsah je od -10 °C do 40 °C. Více preferovaný rozsah je od -5 °C do 30 °C. Preferovaná doba reakce je mezi 1 až 48 hodinami. Více preferovaná doba reakce je 6 až 24 hodin.

Sloučenina zobrazena jako S1d je izolována známými metodami obvykle v těchto případech používanými v technice. Takové metody zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přečištění sloučeniny S1d rychlou chromatografickou metodou na silikagelu (Merck, 230 až 400 počet ok síta) užitím 10% EtOAc v hexanu jako eluentu.

Výsledný C₁₁ ether na sloučenině S1d je nechráněný užitím ekvivalentního fluoridu. Nechránící činidla zahrnují tetrabutylamoniumfluorid, fluorovodík v pyridinu, fluorid draselný a zpracování se silnou kyselinou. Preferována je směs fluorovodík/pyridin. Teplotní rozsah reakce je od -100 °C do 50 °C. Preferovaný teplotní rozsah je od -50 °C do 30 °C. Nejpreferovanější teplotní rozsah je od -20 °C do 10 °C. Preferovaná rozpouštědla jsou THF, acetonitril a Et₂O. Nejpreferovanějším rozpouštědlem je acetonitril.

Sloučenina je izolována známými metodami obvykle v těchto případech používanými v technice. Takové metody zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přečištění sloučeniny rychlou chromatografickou metodou na silikagelu (Merck, 230 až 400 počet ok síta) užitím 20% EtOAc v hexanu jako eluentu.

Sloučenina S1e je vyrobena oxidací C_{11} alkoholu za vzniku ketonu. Oxidace může být dokončena použitím činidel, ale není limitována, Swern, Jones, PCC, PCD. Nejpreferovanější je PCC. Nejpreferovanějším rozpouštědlem je dichlormethan. Preferovaná teplota reakce je od -30°C do 100°C . Nejpreferovanější teplota reakce je od 0°C do 50°C . Sloučenina S1e je izolována známými metodami obvykle v těchto případech používanými v technice. Takové metody zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přečištění sloučeniny filtrací přes Florcil a odpaření rozpouštědla.

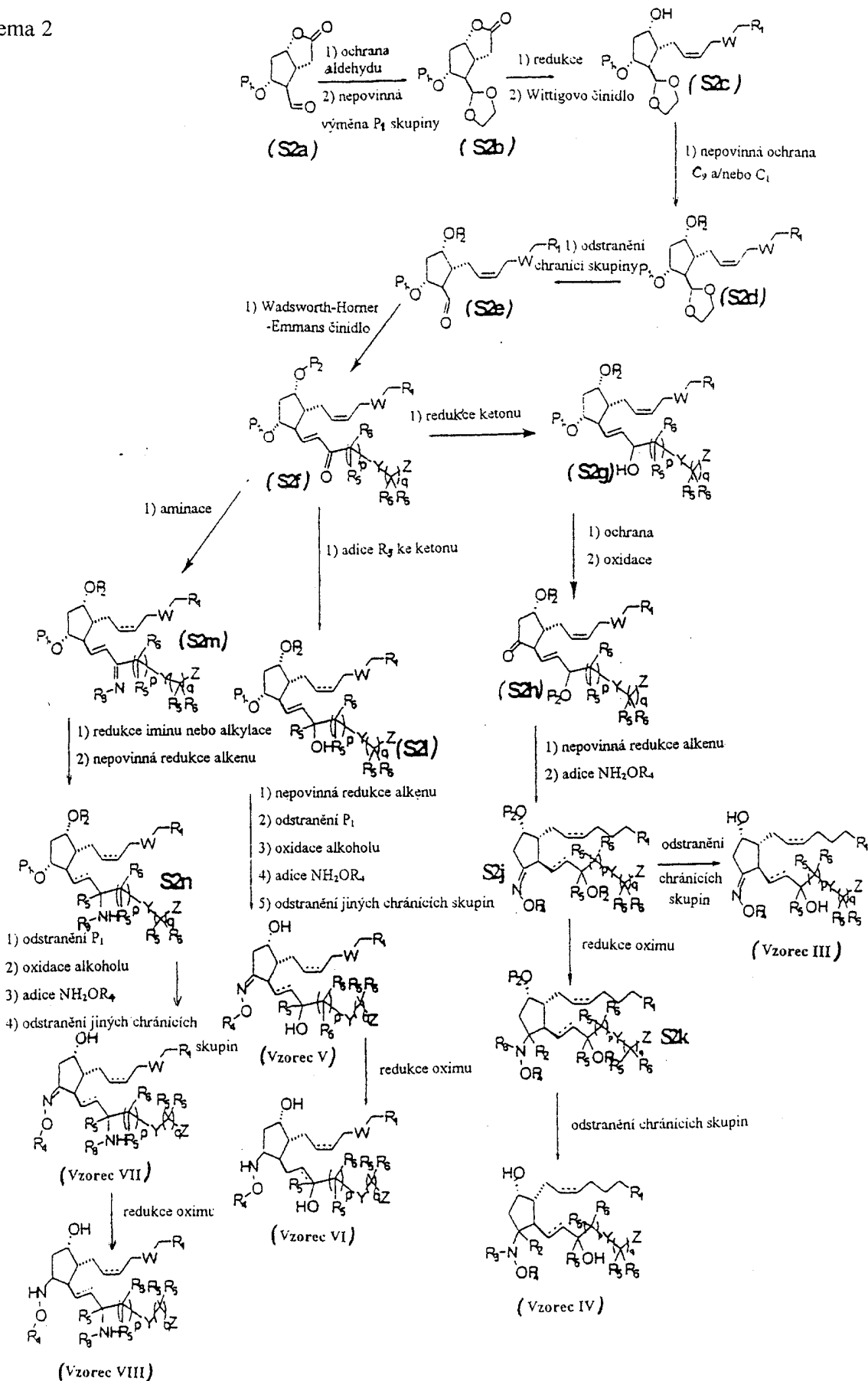
Sloučenina S1f vzniká reakcí z NH_2OR_4 v tlumivém roztoku rozpouštědla. Preferovaným pufrům je acetát sodný. Preferovaný poměr rozpouštědla je 3:1:1 (methanol:dioxan:voda). Preferovaný teplotní rozsah reakce je od -20°C do 100°C . Sloučenina zobrazena jako S1f je izolována známými metodami obvykle v těchto případech používanými v technice. Takové metody zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přečištění S1f rychlou chromatografickou metodou na silikagelu (Merck, 230 až 400 počet ok síta) užitím 10% EtOAc v hexanu jako eluentu.

Nechránění sloučeniny S1f je dokončeno známými metodami, v těchto případech používanými v technice, za vzniku sloučenin vzorce I. Sloučeniny zobrazeny ve vzorci I jsou doloženy na příkladech 1 až 15.

Redukcí oximu sloučeniny S1f je získána sloučenina S1h jako hydroxylamin. Redukce je dokončena reakcí s kyanoborohydridem sodným. Preferovaným rozpouštědlem je methanol. Preferovaný teplotní rozsah je od -100°C do 100°C .

Nechránění sloučeniny S1h je dokončeno známými metodami, v těchto případech obvykle používanými v technice, za vzniku sloučenin vzorce II. Sloučeniny zobrazeny vzorcem II jsou doloženy na příkladech 29 až 34.

Schema 2



Podle výše uvedeného schematu 2: R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , W, X, Z a P jsou definovány výše, jestliže ne jinak. Corey aldehyd S2a zobrazen jako výchozí materiál v shematu 2 je komerčně dostupný (tak jako Aldrich Chemical nebo Cayman Chemical).

Ve výše uvedeném schematu, 2 Corey aldehyd je komerčně dostupný se silylovou skupinou (P_1) nebo esterovou skupinou (P_1) připojenou k alkoholu. Preferované chránící skupiny zahrnují terc.butyldimethylsilyl acetát, benzoát a *para*-fenylbenzoát. Nejpreferovanější chránící skupinou je terc.butyldimethylsilyl.

Corey aldehyd S2a je první reagující s aldehydovou chránící skupinou a vytváří ketal nebo acetal. Příklady tohoto typu chránění se nacházejí v Greene a Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 2d ed., Wiley & Sons, N.Y. 1991. V tomto případě zvláště preferované jsou cyklické ketaly a acetaly. Aldehyd S2a reaguje s příslušným 1,2-diolem a vhodným kyselým katalyzátorem. Rozpouštědlem může být diol a bezvodé rozpouštědlo jako je ether nebo dichlormethan. Zvláště používaný je 1,2-*bis*-TMS ethylenglykol, kde k účinku této přeměny dochází v etheru při pokojové teplotě.

Chráněný ketal S2a může pak podstoupit, jestliže je to žádáno, rutinní chránění/nechránění, dojde k výměně P_1 skupiny za jinou vhodnou skupinu postupem známým v technice. Zvláště používaná je výměna silylové skupiny za acylovou skupinu a za *o*-bromo-benzyletherovou skupinu.

Sloučenina S2b je pak podrobena DIBAL redukcí vedoucí ke tvorbě hemiacetalu. Tento meziprodukt není izolován, ale jakmile je to možné, reaguje s Wittigovou solí za tvorby alkenu S2c. Zvláště preferované Wittigove soli jsou odvozené z *omega*-bromo- čtyř až pěti uhlíkových rovných řetězců karboxylových kyselin a 3-oxo-karboxylových kyselin. Tyto jsou vhodné slučovány s trifenyfosfinem ve vhodném rozpouštědle za tvorby reaktivní Wittigovy soli. Jiná preferovaná činidla obsahují rovné řetězce *omega*-bromo tetrazolů a elementární nitrily.

Sloučenina S2c není izolována, ale reaguje s diazomethanem v diethyletheru nebo lépe s TMS diazomethanem v methanolu za vzniku sloučeniny S2d. Navíc vhodné chránící skupiny mohou být umístěny na C_9 alkoholu v tomto bodě. Sloučenina S2d je izolována známými metodami obvykle v těchto případech používanými v technice. Takové metody zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přečištění sloučeniny rychlou chromatografickou metodou na silikagelu (Merck, 230 až 400 počet ok síta) užitím 10% EtOAc v hexanu jako eluentu.

Sloučenina S2d je pak redukována, ale není to nutné, v poloze $C_{5,6}$ na nasycený α -řetězec prostaglandinu, nebo přijata bez redukce. Cyklický ketal je odstraněn kyselinou nebo kyselou

iontovou výměnou na pryskyřici ve vhodném rozpouštědle za vzniku volného aldehydu. Preferovaným rozpouštědlem je směs tetrahydrofuran (THF)/voda.

Výsledný aldehyd S2e není izolován, ale reaguje s ketonovou stabilizovanou fosfoniovou solí. Tyto jsou běžně uváděny jako „Wadsworth-Horner-Emmons“ činidla. Tato reakce vyžaduje účast slabé báze. Příklady vhodných bází zahrnují uhličitan sodný nebo triethylamin. Produkt keton S2f je přečištěn známými metodami obvykle v těchto případech používanými v technice. Takové metody zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci. Je preferováno přečištění ketonu S2f rychlou chromatografickou metodou na silikagelu (Merck, 230 až 400 počet ok síta) užitím 20% EtOAc v hexanu jako eluentu.

Jak je vidět na schema 2 uvedeném výše, keton S2f může dále reagovat třemi cestami. Redukce ketonu s redukčním činidlem jako je Luchovo činidlo, účinky alkoholu v C₁₅, jak je ilustrováno S2g.

V tomto bodě alkoholy z S2g v C₉ až C₁₅ mohou být chráněny, jestliže je to nutné nebo požadováno. Alkoholy mohou být chráněny, jak je popsáno dříve v tomto textu. Sloučenina S2g obsahující chráněné nebo nechráněné alkoholy pak reaguje s nechránícím činidlem, což vede k selektivnímu uvolnění P₁ na atomu C₁₁. Příklady takové selektivní neochranné reakce jsou uvedeny v Greene and Wuts.

Alternativně kdy P₁ je *o*-bromobenzylether, redukce bromu s radikálovým redukčním činidlem jako je (n-Bu)₃SnH bude zapříčiněna radikálně-indukovanou oxidací C₁₁, vedoucí ke tvorbě ketonu bez potřeby ochrany.

Sloučeniny typu S2h mohou být konvertovány do sloučenin vzorce III a vzorce IV. Sloučeniny zobrazeny vzorcem III jsou doloženy na příkladech 16 až 28. Sloučeniny zobrazeny vzorcem IV jsou doloženy na příkladech 35 až 40.

Keton S2f může být také konvertován do sloučenin typu S2l. Toto se stane přidáním vhodného nukleofilu ke ketonu S2f. Příklady nukleofilů zahrnují methylmagnesium bromid. Užitím v podstatě stejných technik popsaných výše, sloučeniny typu S2l mohou být konvertovány do sloučenin vzorce V a sloučeniny vzorce V mohou být konvertovány do sloučenin vzorce VI. Sloučeniny zobrazeny vzorcem V jsou doloženy na příkladech 41 až 43 a sloučeniny zobrazeny vzorcem VI jsou doloženy na příkladu 44.

Sloučeniny typu S2f mohou také reagovat za vzniku sloučenin typu S2m reakcí ketonu v C₁₅ s aktivním aminem. Příklady reaktivních aminů zahrnují methylamin a ethylamin. Produkty mohou být redukovány nebo mohou reagovat s nukleofily užitím standardních technik a redukce může také poskytnout redukované alkeny, jestliže je to požadováno, užitím činidla jako je vodíkový plyn za katalýzy palladia na uhlíku. Alternativně kyanoborohydrid sodný bude

selektivně redukovat imin bez rovrácení alkenů. Konečně vhodné nukleofily, lépe takové jako methylcerium činidla, mohou být přidány k iminu. Přídavkem methylcerium nukleofilu (asi 1,5 ekv.), je popsáno v T. Imamoto, et al., „Carbon-Carbon Bond Forming Ractions Using Cerium Metal or Organocerium (III) Reagents“, *J.Org.Chem.* Vol. 49 (1984) p. 3904-12; T. Imamoto, et al., „Reactions of Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride“, *J.Am.Chem.Soc.* Vol. 111 (1989) p. 4392-98; a odkazy citovány v nich, vzniká aminomethyl derivát. V tomto případě R_5 v sloučenině S1a by mohla být methyl skupina.

Užitím reakcí objevených výše pro sloučeniny typu S2h, sloučeniny vzorce VII mohou být vyrobeny z S2a. Sloučeniny zobrazeny vzorcem VII jsou doloženy na příkladu 45. Sloučeniny vzorce VIII mohou být takto vyrobeny ze sloučenin vzorce VII. Sloučeniny zobrazeny vzorcem VII jsou doloženy na příkladu 46.

Sloučeniny vzorce IX mohou být vyrobeny sulfonací nebo hydroxylaminací sloučenin vzorce III. Sloučeniny zobrazeny vzorcem IX jsou doloženy na příkladech 47 až 48.

Tyto sloučeniny jsou izolovány známými metodami v těchto případech běžně v technice používanými. Takové metody zahrnují, ale nejsou jimi limitovány, extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci.

Následující nelimitující příklady ilustrují sloučeniny, složení a použití přítomného vynálezu.

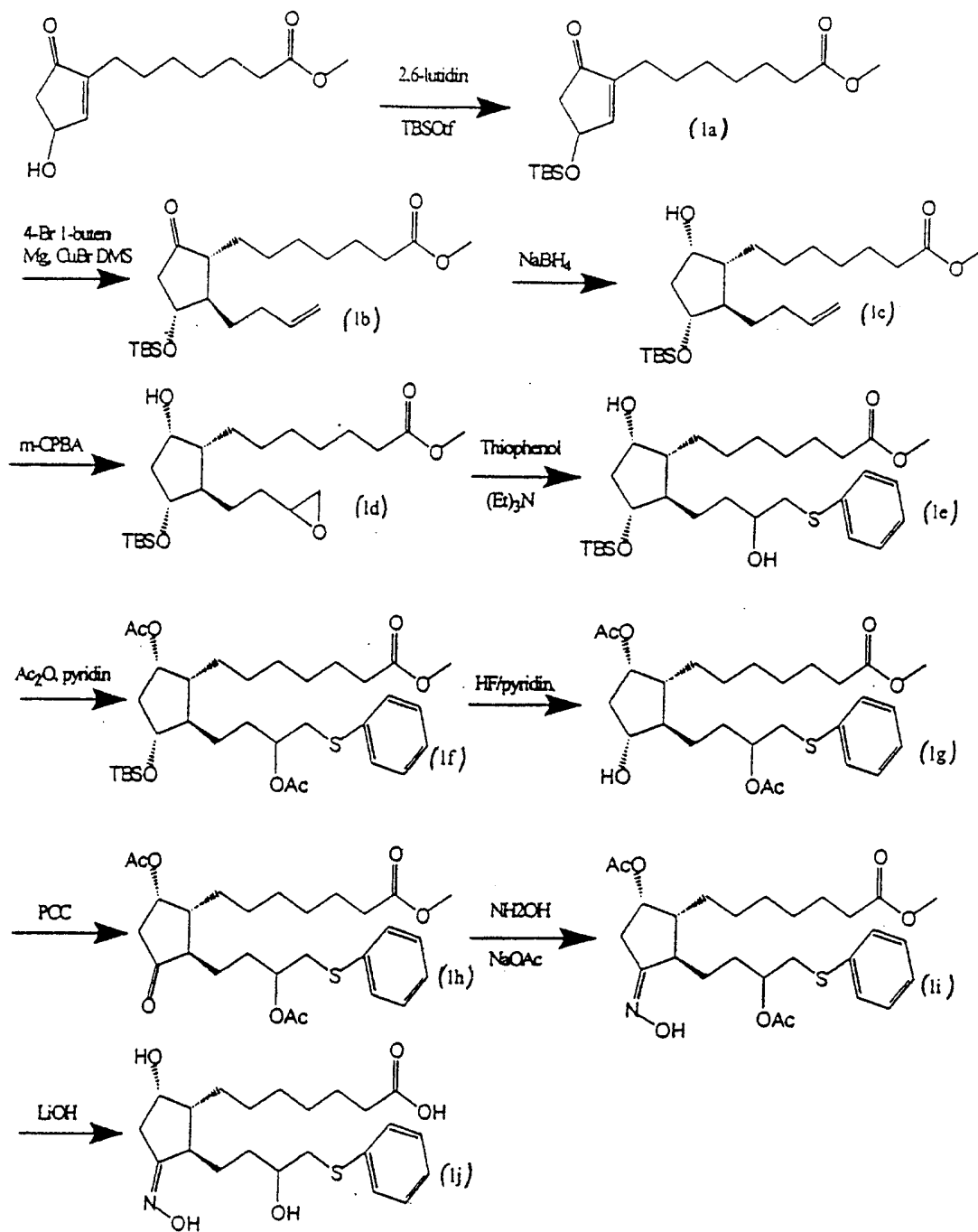
PŘÍKLADY VYNÁLEZU

Sloučeniny jsou analyzovány ^1H a ^{13}C NMR, elementárními analýzami, hmotnostními spektry, vysoce rozlišenými hmotnostními spektry a nebo IR spektry, jak je účelné.

Jsou používána typicky inertní rozpouštědla nejlépe ve vysušené formě. Například tetrahydrofuran (THF) je destilován ze sodíku a benzofenonu, diisopropylamin je destilován z hydridu vápenatého a všechna ostatní rozpouštědla jsou ve vhodné jakosti koupena. Chromatografie nejčastěji probíhá na silikagelu (70 až 230 počet ok síta; Aldrich) nebo (230 až 400 počet ok síta; Merck), jak je účelné. Tenkovrstevná chromatografie je provedena na sklo nanesené silikagelové vrstvě (200 až 300 velikost ok síta; J.T.Baker) a vizualizace užitím UV lampy, 5% fosfomolybdenové kyseliny v ethanolu nebo v molybdenanu amonném/síranu ceričitém v 10% kyselině sírové (H_2SO_4).

Příklad 1

Příprava 11-oximyl-13,14-dihydro-16-fenylthio-16-tetranor PGD₁α(1j):



Příprava 11-oximyl-13,14-dihydro-16-fenylthio-16-tetranor PGD₁α(1j):**a. Methyl 7-(2-oxo-4-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)cyclopent-1-enyl)heptanan**

(1a): K roztoku Methyl-7-[3-(R)-hydroxy-5-oxo-1-cyklopenten-1-yl]heptananu (1ekv.) v CH₂Cl₂ při -78 °C je přidán 2,6-lutidin (1,3 ekv.) po kapkách po 15 minutách. Roztok je udržován při teplotě -78 °C a zároveň je přidán TBDMS (1,2 ekv.) v dichlormethanu (CH₂Cl₂) po kapkách po 15 minutách. Reakce je postupně zahřívána na pokojovou teplotu a míchána po dobu 15 hodin. Pak je přidán vodný 10% roztok (kyseliny chlorovodíkové) HCl a jednotlivé vrstvy jsou separovány. Vodná vrstva je extrahována s CH₂Cl₂ a organické vrstvy jsou sloučeny. Organická vrstva je promyta solným roztokem, vysušena síranem sodným (Na₂SO₄) a koncentrována. Zbytek je destilován ve vakuu (10 mm Hg) za tvorby silyletheru jako žluté kapaliny.

b. Methyl 7-(5-but-3-enyl-2-hydroxy-4-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)cyklopentyl)

heptanan (1c): K suspenzi na prášek rozmělněného hořčíku Mg⁰ (2 ekv.) v THF při pokojové teplotě je přidán jeden krystal I₂ a 1-bromobutenu (2 ekv.) po kapkách po deseti minutách. Reakce probíhá exotermně a pokračuje jako adice. Po adici je reakce dokončena a reakční směs je vařena pod zpětným tokem po dobu 3 hodin a ochlazená k pokojové teplotě. Grignardovo činidlo je zředěno s THF a přidáno přes kanylu do zúžené baňky vybavené mechanickým míchadlem a dávkováním s CuBr.DMS (2 ekv.) v roztoku THF/DMS (1:1) při -78 °C. Po přidavku Grignardova činidla (asi 20 minut) je reakční směs míchána po dobu jedné hodiny při -78 °C. V tomto bodě je barva reakční směsi tmavě červená. Roztok ketonu 1a (1 ekv.) v THF je pak přidán po kapkách po 25 minutách. Reakční směs je míchána při -78 °C po dobu 15 minut, pak pomalu zahřívána na pokojovou teplotu přes dvě hodiny. Reakční směs je zchlazena přidavkem vodného roztoku NH₄Cl a přebytek DMS je přes noc odpařen. Reakce je rozdělena mezi solný roztok/CH₂Cl₂ a vrstvy jsou separovány. Vodná vrstva je přeextrahována s CH₂Cl₂ a organické vrstvy jsou sloučeny a vysušeny (Na₂SO₄). Rozpouštědlo je vakuově odstraněno a zbytek chromatografován na silikagelu (10% EtOAc v hexanu) za vzniku ketonu 1b jako čistého oleje. Keton 1b (1 ekv.) je rozpuštěn v MeOH a ochlazen k -40 °C. Borohydrid sodný (0,9 ekv.) je přidán po částech po 10 minutách. Po přidavku je reakce kompletní, reakční směs je míchána po dobu 13 hodin při -40 °C a pak po dobu 12 hodin při -78 °C. Reakce je skončena přidavkem vody, rozdělena mezi solný roztok a CH₂Cl₂ a vrstvy jsou separovány. Vodná vrstva je přeextrahována s CH₂Cl₂ a organické vrstvy jsou sloučeny a vysušeny (Na₂SO₄). Rozpouštědlo je vakuově odstraněno a zbytek chromatografován na SiO₂ (30% EtOAc v hexanu) za vzniku alkoholu 1c jako bezbarvého oleje.

c. Methyl 7-(2-hydroxy-5-(2-(2-oxiranyl)ethyl)-4-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)cyklopentyl) heptanan (1d):

Alkohol 1c (1 ekv.) je rozpuštěn v CH_2Cl_2 a ochlazen k 0°C . Přidán je hydrogenuhličitan sodný, následně m-CPBA (57 % až 85 % čistoty) (3 ekv.) po částech po 15 minutách. Po přidavku je reakce kompletní a míchána po dobu 20 hodin při pokojové teplotě. Reakce je přelita do vody, rozdělena mezi solný roztok a CH_2Cl_2 a jednotlivé vrstvy jsou separovány. Vodná vrstva je přeextrahována s CH_2Cl_2 a organické vrstvy jsou sloučeny a vysušeny (Na_2SO_4). Rozpouštědlo je vakuově odstraněno a zbytek je chromatografován na SiO_2 (20% EtOAc v hexanu) za vzniku epoxidového diastereoisomeru 1d jako bezbarvého oleje.

d. 13,14-dihydro-16-fenylthio tetranor $\text{PGF}_{1\alpha}$ (1e):

Do 5 ml baňky s kulatým dnem je přidán epoxid 1d (1 ekv.) a 100 μl vysušeného benzenu. Baňka je ochlazená na 0°C , pak je zpracováno 60 μl thiofenolu (1,2 ekv.) a 78 μl triethylaminu (1,2 ekv.), jak bylo objeveno a popsáno: J.G. Smith „Synthetically Useful Reactants of Epoxides“, *Synthesis* (1984) p. 629-656. Ledová lázeň je odstraněna a reakce je míchána při pokojové teplotě pod dusíkem přes noc. K monitorování reakce je použita TLC. Jestliže je to nutné, je přidán nadbytek thiofenolu. Reakce je ukončena solným roztokem a je extrahována s methylchloridem. Organická vrstva je třikrát promyt s 1N kyselinou chlorovodíkovou (HCl) a solným roztokem, vysušena síranem sodným (Na_2SO_4) a koncentrována za vzniku sloučeniny 1e.

e. Methyl 9,15-acetyl 13,14-dihydro-16-fenylthio tetranor $\text{PGF}_{1\alpha}$ (1g):

Do 25 ml baňky s kulatým dnem je přidán diol 1e (1 ekv.) a anhydrid kyseliny octové (2 ml). Směs je míchána v pyridinu (10 ml) přes noc. Reakce je koncentrována pod redukčním tlakem. Zbytek je rozpuštěn v dichlormethanu (40 ml) a dvakrát promýván s 1N HCl. Organická vrstva je vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědlo je vakuově odstraněno za vzniku meziprojektu 1f.

Meziprodukt 1f je zpracován se směsí HF/pyridin (6 ekv.) ve vysušeném acetonitrilu (10 ml). Směs je míchána při 0°C po dobu 2 hodin a koncentrována pod redukčním tlakem. Nezpracovaný materiál je chromatografován na silikagelové koloně užitím 30%-ního ethylacetátu v hexanu. Vhodné frakce byly jímány a koncentrovány za vzniku 1g jako bezbarvého oleje.

f. Methyl 9,15-acetyl 13,14-dihydro-16-fenylthio tetranor PGD₁α (1h) :

Do 50 ml baňky s kulatým dnem je přidán alkohol 1g (1 ekv.) a dichlormethanu (20 ml) s 10 g rozmělněného práškového molekulového síta. Pak je přidán PCC (3 ekv.) a roztok je míchán přes noc. Směs je filtrována přes Floracil a koncentrována za vzniku žlutého oleje 1h.

g. Methyl 9,15-acetyl 11-oximyl-13,14-dihydro-16-fenylthio tetranor PGD₁α (1i) :

Do 25 ml baňky s kulatým dnem je přidán keton 1h (1 ekv.), acetát sodný (9 ekv.) a hydroxylamin (2 ekv.); ve směsi MeOH:dioxan:voda (3:1:1) (5 ml). Roztok je míchán přes noc a pak je přidán ether (50 ml). Organická vrstva je promyta s 1N HCl a solným roztokem. Organická vrstva je sušena síranem hořečnatým a koncentrována pod redukčním tlakem. Materiál je chromatografován na silikagelu užitím 30% EtOAc v hexanu. Vhodné frakce byly spojeny a koncentrovány za vzniku žlutého oleje.

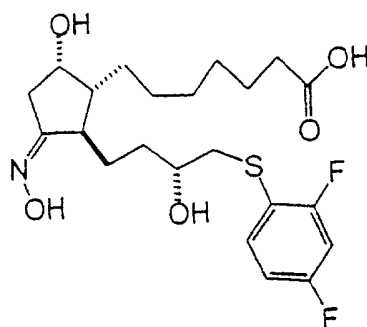
h. 11-oximyl-13,14-dihydro-16-fenylthio-16-tetranor PGD₁α (1j):

Do 15 ml baňky s kulatým dnem je přidáno li (1 ekv.) a LiOH (3 ekv.) ve směsi THF: voda (3:1). Směs je míchána přes noc a koncentrována pod redukčním tlakem. Zbytek je přečištěn na silikagelové koloně v 5% methanol:dichlormethan s 0,1% kyselinou octovou. Vhodné frakce byly spojeny a koncentrovány za vzniku bezbarvého oleje 1j.

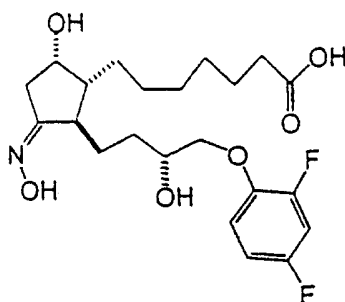
Příklady 2 až 15

Příklady 2 až 15 jsou v podstatě připraveny stejnými postupy jak je popsáno v příkladu 1, kromě jiných výchozích materiálů. V běžně užívaných metodách můžeme změnit teplotu, tlak, atmosferu, rozpouštědla nebo jiné reaktanty. Dodatečně běžně užívané metody můžou použít chránicí skupiny k blokování reakcí nebo vzrůstu výtěžku produktu. Všechny takové modifikace mohou být snadno uskutečněny metodami běžně užívanými v organické chemii a tedy bez použití vynálezu.

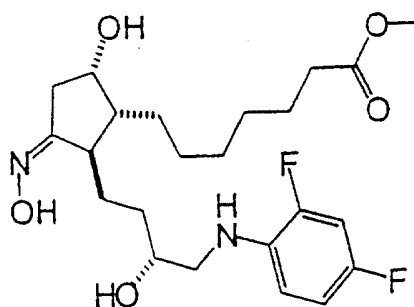
Příklad 2

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(2,4-difluorofenylthio)-16-tetranor-PGD₁ methylester

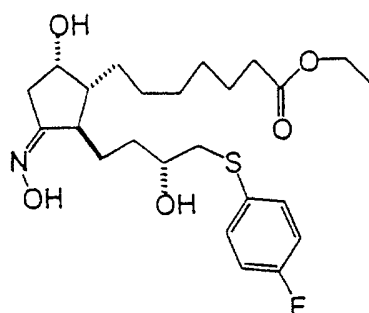
Příklad 3

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(2,4-difluorofenoxy)-16-tetranor-PGD₁

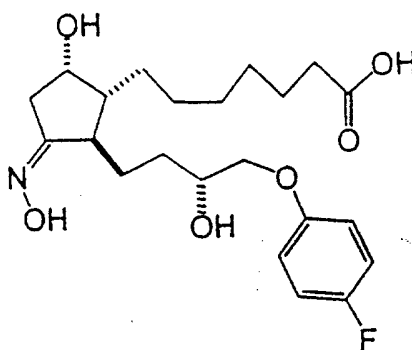
Příklad 4

11-oximyl-13,14-dihydro-16-aza-17-(2,4-fluorofenyl)-17-trinor-PGD₁ methylester

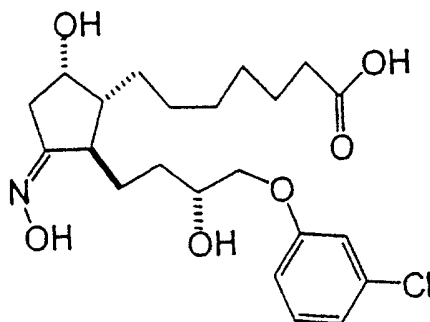
Příklad 5

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(4-fluorofenylthio)-16-tetranor-PGD₁ ethylester

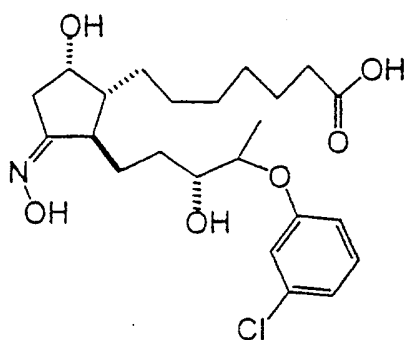
Příklad 6

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(4-fluorofenoxy)-16-tetranor-PGD₁

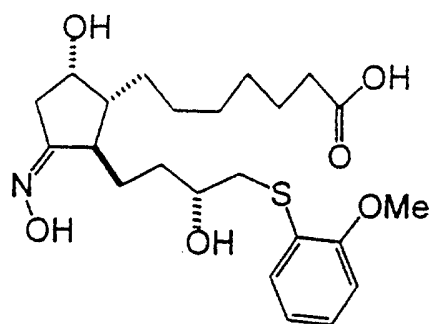
Příklad 7

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(3-chlorofenoxy)-16-tetranor-PGD₁

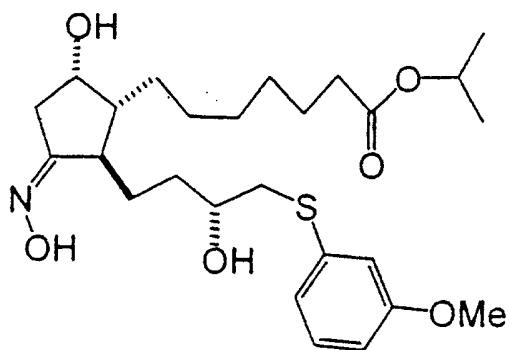
Příklad 8

11-oximyl-13,14-dihydro-16-methyl-16-(3-chlorofenoxy)-16-tetranor-PGD₁

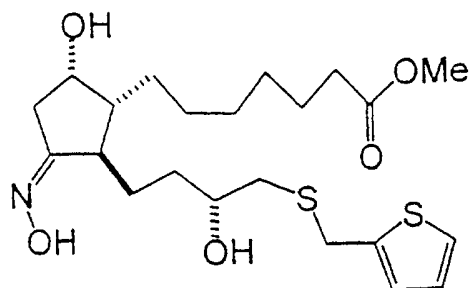
Příklad 9

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(2-methoxyfenylthio)-16-tetranor-PGD₁

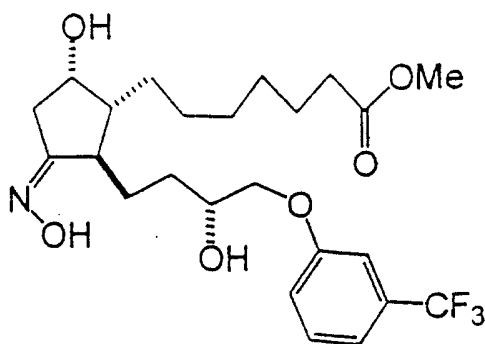
Příklad 10

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(3-methoxyfenylthio)-16-tetranor-PGD₁ isopropylester

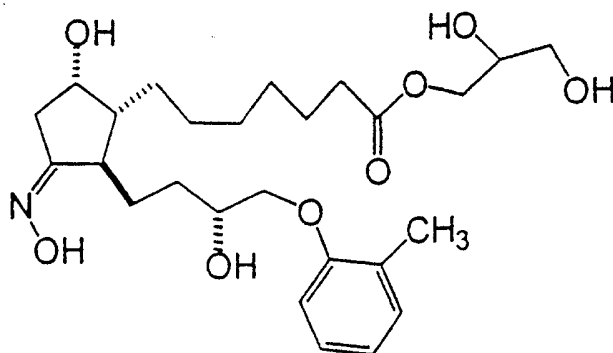
Příklad 11

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(thiomethyl-(2-thienyl))-16-tetranor-PGD₁ methylester

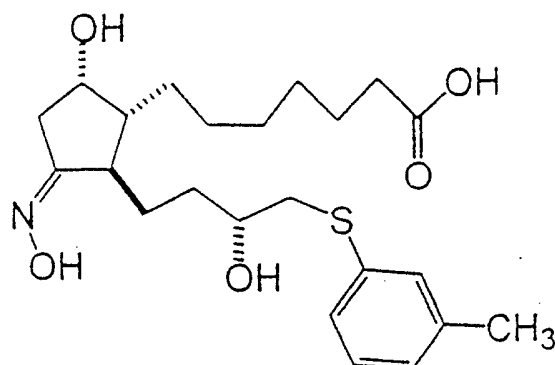
Příklad 12

11-oximyl-13,14-dihydro-16-((3-trifluoromethyl)phenoxy)-16-tetranor-PGD₁ methylester

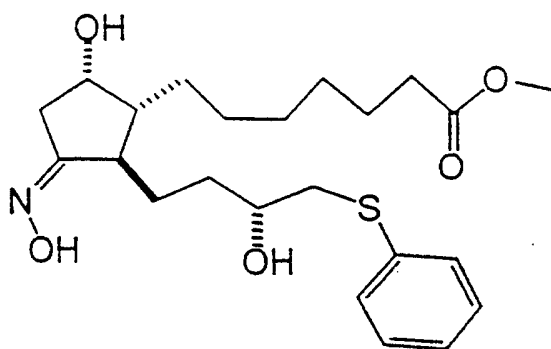
Příklad 13

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(2-methylphenoxy)-16-tetranor-PGD₁ glycerylester

Příklad 14

11-oximyl-13,14-dihydro-16-(3-methylfenylthio)-16-tetranor-PGD₁

Příklad 15

11-oximyl-13,14-dihydro-16-fenylthio-16-tetranor-PGD₁ methylester

Příklad 16

Příprava 11-oximyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor-PGD₂α

a. 7-benzoyloxy-6-(2,5-dioxolanyl)-2-oxabicyklo [3.3.0.] octan-3-on (16b):

V baňce s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je umístěn 1,2-bis(trimethylsilyloxy)ethan v methylenchloridu při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. K této směsi je přidán roztok 16a v CH_2Cl_2 . Reakce je míchána po dobu 1 hodiny při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak pomalu zahřívána k $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Reakce je při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ukončena přidavkem vody, extrahována s methylenchloridem, vysušena síranem hořečnatým (MgSO_4) a koncentrována za vakua za vzniku produktu 16b ($M_r=318,32\text{ g/mol}$).

b. 6-(2,5-dioxolanyl)-7-hydroxy-2-oxabicyklo [3.3.0.] octan-3-on (16c):

K míchanému roztoku nezpracovaného 16b (63,85 g, 201 mmol, 1 ekv.) v methanolu (786 ml) při 0 °C je přidána suspenze methoxidu sodného (13,27 g, 246 mmol, 1,2 ekv) v methanolu (98,3 ml). Reakce je míchána při 0 °C 1 hodinu pak je zahřívána k 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakce je neutralizována kyselou iontovýměnou reakcí na pryskyřici, která je promyta důkladně s methanolem (MeOH) (5×100 ml). Filtrát je koncentrován za vakua (*in vacuo*) za vzniku sirupu, který je podroben přečištění chromatografií na silikagelu. Jako eluent je použita směs hexan:ethylacetát (4:1) a 2% MeOH v CH₂Cl₂. Reakce vede ke vzniku produktu 16c jako žlutého sirupu.

c. 6-(2,5 dioxolanyl)-2-oxo-7-(*o*-bromobenzyloxy) bicyklo [3.3.0.] octan-3-on (16d):

V baňce s kulatým dnem a s magnetickým míchadlem je míchán roztok 16d v CH₂Cl₂. K tomuto roztoku je přidávána při -78 °C po kapkách suspenze NaH. Reakce je míchána po dobu 30 minut při -78 °C, pak je přidán *ortho*-bromobenzyl bromid a reakce je zahřívána přes noc k teplotě 25 °C. Reakce je zchlazena přidavkem vody (100 ml). Organická vrstva je promyta vodou (3×100 ml), vysušena pomocí MgSO₄ a koncentrována za vakua. Vzniká žlutý olej, který je podroben přečištění chromatografickou metodou na silikagelu. Jako eluent je použit hexan pak 1% MeOH v CH₂Cl₂. Produkt je promyt 1N HCl, 0,1N HCl, vodou a solným roztokem za tvorby produktu 16d.

d. Methyl 7-(5-(2,5-dioxolanyl)-2-hydroxy-4-(*o*-bromobenzyloxy) cyklopentyl)hept-5-anan (16f): V baňce s kulatým dnem a magnetickým míchadlem je míchán roztok 16d ve vysušeném toluenu. K roztoku, při -78 °C, je pomalu přidáván DIBAL v hexanu. Reakční směs je míchána po dobu 2 hodin a pak zahřívána k 0 °C. Nasycený roztok je přidáván k reakční směsi, která je pak pomalu zahřívána k 25 °C. Pak je reakce zředěna vodou (100 ml), nerozpustná sraženina je odstraněna sací filtrací a pevný podíl je promyt s EtOAc (2×25 ml). Kapalná fáze je extrahována s EtOAc (3×50 ml) a sloučené organické fáze jsou vysušeny (MgSO₄) a koncentrovány ve vakuu za vzniku žlutého sirupu. Produkt 16e musí být okamžitě použit nebo uložen při -70 °C přes noc. K suspenzi (4-karboxybutyl)trifenylfosfonia v THF při 0 °C pod dusíkem je přidáván po kapkách roztok KHMDS v toluenu. Výsledná sytě oranžová reakční směs je míchána po dobu 1 hodiny při 25 °C. K reakční směsi je přidáván při -78 °C roztok 16e v toluenu. Reakční směs se smí ohřát přes noc na 25 °C. Reakce je prudce zchlazena vodou při 0 °C a pH je upraveno na 3,5 až 4,0 1N HCl. Vodní fáze je extrahována s EtOAc a sloučené organické fáze vysušeny

(MgSO₄) a zakoncentrovány ve vakuu za vzniku sirupu obsahujícího nezpracovanou kyselinu. K míchanému roztoku kyseliny v MeOH při 0 °C je přidáván TMS diazomethan, dokud nemá reakční směs světle žlutou barvu. Přídavek 1 kapky kyseliny octové a ledové kyseliny octové a tenkovrstevná chromatografie prověří, zda je reakce ukončena. Reakční směs je koncentrována ve vakuu, přečištěna rychlou chromatografickou metodou na silikagelu. Jako eluent je použit 30% EtOAc v hexanu za vzniku produktu 16f.

e. Methyl 7-(2-hydroxy-4-(*o*-bromobenzyloxy)-5-formyl-cyklopentyl)hept-5-anoat (16g):

Do baňky s kulatým dnem a magnetickým míchadlem je umístěno určité množství ketalu 16f. Do této baňky je přidáno dostatečné množství směsi 2 části acetonu k 1 části 1N HCl. Tato směs je míchána, typicky přes noc, dokud není výchozí materiál spotřebován (metoda TLC). Nezpracovaná směs obsahující produkt 16g je extrahována s etherem a etherový extrakt je reesterifikován *in situ* s nejlépe TMS-diazomethanem. Organické extrakty byly koncentrovány pod redukčním tlakem při 0 °C a okamžitě použity bez dalšího přečištění.

f. Dimethyl-3-(2-fluorofenoxy)-2-oxo-butylofosfonát (16j):

Do v sušicím plameni umístěné baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem a teploměrem je přidán dimethylfosfonát (1,0 ekv.) v bezvodém THF. Roztok je ochlazen k -78 °C a zpracován s *n*-butyllithiem (1,05 ekv.). Reakční směs je možno míchat 15 minut. K tomuto roztoku je přidán methyl-2-(2-fluorofenoxy)propionát (1,1 ekv.) v bezvodém THF. Reakční směs je ponechána po dobu 6 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs je zpracována s nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahována s CH₂Cl₂. Organická fáze je promyta vodou a následně solným roztokem. Sloučené vodné vrstvy jsou zpětně extrahovány s CH₂Cl₂ a organické vrstvy spojeny, vysušeny bezvodým MgSO₄, filtrovány a zakoncentrovány pod redukčním tlakem. Přečištění je provedeno na silikagelu kolonovou chromatografií (hexan/ethylacetat/ 2-propanol) (45/50/5) k (hexan/ethylacetat 2-propanol) (40/50/10) k výtěžku 1,34 g (70 %) dimethyl-4-(2-fluorofenyl)-2-oxo-butylofosfonátu 16j jako oleje.

g. 11-*o*-Bromobenzyloxy-16-(2-fluorofenoxy)-17-trinor-15-oxo-PGF_{2a} methylester (16k):

Do v sušicím plameni umístěné baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je přidán dimethyl-4-(2-fluorofenyl)-2-oxo-butylofosfonát 16j (1,43 ekv.) v DME a vodě. K tomu roztoku je přidán bromid lithný (1,65 ekv.), triethylamin (1,65 ekv.) a 16g (1,0 ekv.) Roztok je míchán při pokojové teplotě po dobu 48 hodin. V tomto bodě je přidáno další množství triethylaminu a vody a roztok je míchán další hodinu. Roztok je přelit do solného roztoku a

extrahován s třemi díly ethylacetátu. Organické vrstvy jsou spojeny, vysušeny bezvodým MgSO_4 , filtrovány a koncentrovány pod redukčním tlakem. Přečištění je provedeno kolonovou chromatografií na silikagelu (dichloromethan/methanol) (19/1) za vzniku 11-*o*-bromobenzyloxy-17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-15-oxo-PGF_{2a} methylesteru 1k jako oleje.

h. 11-*o*-Bromobenzyloxy-15-(*R,S*)-16-(2-fluorofenoxy)-17-trinor-PGF_{2a} methylester (16l):

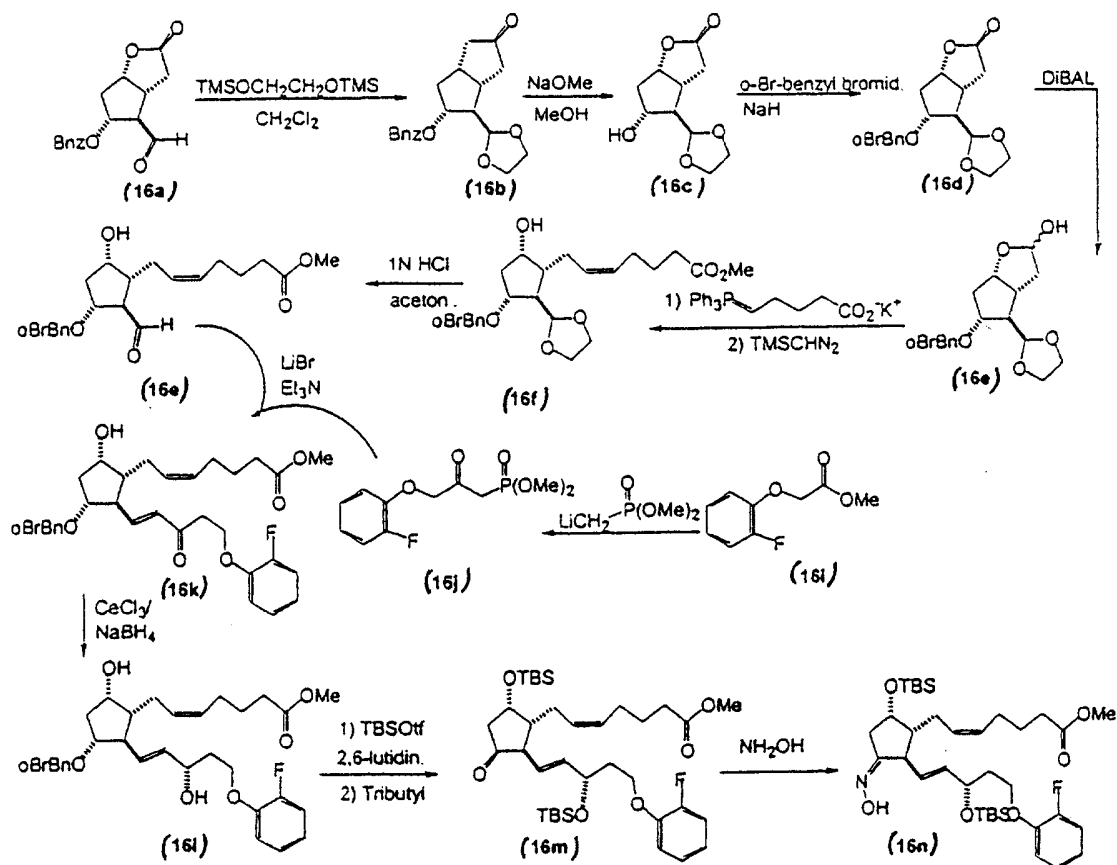
Do v sušícím plameni umístěné baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je přidán 17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-15-oxo-PGF_{2a} methylester 16k (1,0 ekv.), trichlorid ceričitý (1,05 ekv.) v methanolu. Roztok je míchán při pokojové teplotě po dobu 5 minut. Roztok je ochlazen k $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a je přidán borohydrid sodný (1,02 ekv.) v methanolu. Roztok je míchán při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3 hodin. Směs je zpracována s vodou a pH upraveno na 6 až 7 s 1N HCl. Reakční směs je dvakrát extrahována s ethylacetátem, organické vrstvy jsou spojeny, vysušeny (MgSO_4), filtrovány a koncentrovány pod redukčním tlakem. Přečištění je provedeno kolonovou chromatografií na silikagelu (3% methanol v dichlormethanu k 5% methanolu v dichlormethanu) za vzniku 15(*R*) epimeru a 15(*S*) epimeru jako bezbarvého oleje.

i. 9,15-*bis*-terc.butyldimethylsilyloxy-13,14-dihydro-16-(2-fluorofenoxy)-17-trinor-PGD₂ methylester (16m): V baňce s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je míchán roztok 16l (1 ekv.) v CH_2Cl_2 . K tomuto roztoku je po kapkách při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidáván 2,6-lutidin (2,9 ekv.) následně TBDMSOTf (2,8 ekv.). Reakční směs je míchána 30 minut při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak zahřívána přes noc k $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce je prudce ochlazená vodou. Organická vrstva je promyta vodou, vysušena (MgSO_4) a koncentrována ve vakuu za vzniku žlutého oleje, který je podroben chromatografii na silikagelu s hexanem pak 1% methanolem v CH_2Cl_2 . Produkt je promyt s 1N HCl, 0,1N HCl, vodou a solným roztokem. Vzniká *bis*-chráněný meziprodukt. Tento meziprodukt je umístěn do baňky s kulatým dnem vybavené míchadlem. K etheru je přidán tri-*n*-butylcín hydrid a míchán po dobu 24 hodin. Pak je směs prudce ochlazená 1N HCl a zpětně organické vrstvy dvakrát promyty solným roztokem, vysušeny (MgSO_4), koncentrovány pod redukčním tlakem a chromatografy za vzniku PGD analogu 16m.

j. 11-oximyl-13,14-dihydro-16-(2-fluorofenoxy)-17-trinor-PGD₂ (16n):

Do baňky s kulatým dnem vybavené míchadlem ochlazené na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ je přidán methylester 16m a roztok HF v pyridinu. Roztok smí být zahříván na pokojovou teplotu a následně analyzován metodou TLC. Po spotřebě výchozího materiálu je roztok koncentrován a rozdělen mezi ethylacetát a 0,1% vodný roztok uhličitanu sodného. Organické extrakty jsou sloučeny a

chromatografovány a surový produkt je míchán přes noc s hydroxylaminem a octanem sodným (1:9) ve směsi p-dioxan:voda:methanol (1:1:3). Reakční směs je koncentrována pod redukčním tlakem. K reakční směsi je přidán hydroxid lithný monohydrát (1,8 ekv.) ve směsi (50/50) (THF/voda). Směs je míchána při pokojové teplotě po dobu 6 hodin, zředěna vodou a okyselena na pH 2 až 3 s 1N HCl. Vodná fáze je extrahována třikrát s ethylacetátem a organické vrstvy jsou sloučeny. Sloučené organické vrstvy jsou vysušeny bezvodým MgSO_4 , filtrovány a koncentrovány pod redukčním tlakem za tvorby nezpracované kyseliny. Přecházení je provedeno metodou HPLC za vzniku analytického vzorku 16a.

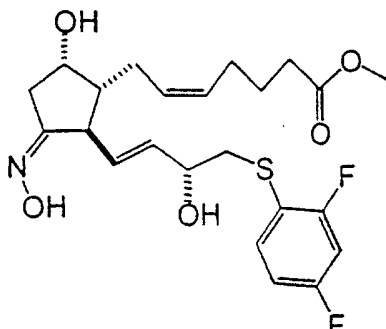


Příklady 17 až 28

Příklady 17 až 28 jsou v podstatě připraveny stejnými postupy jak je popsáno v příkladu 16, kromě jiných výchozích materiálů. V běžně užívaných metodách můžeme změnit teplotu, tlak, atmosféru, rozpouštědla nebo jiné reaktanty. Dodatečně běžně užívané metody mohou použít ochranné skupiny k blokování reakcí nebo vzrůstu výtěžku. Všechny takové modifikace mohou být snadno uskutečněny metodami běžně užívanými v organické chemii a tedy bez použití vynálezu.

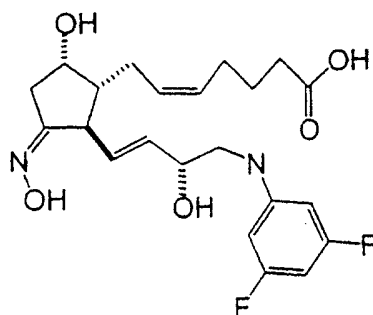
Příklad 17

11-oximyl-16-(2,4-difluorofenylthio)-17-trinor-PGD₂ methylester

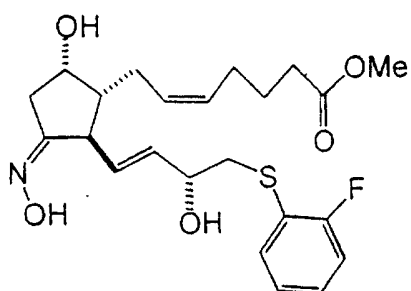


Příklad 18

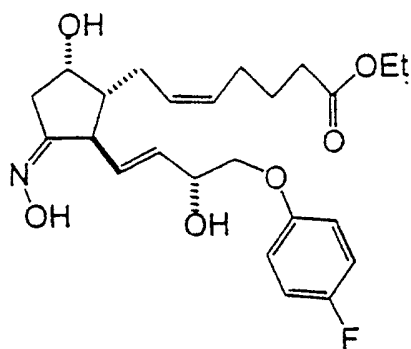
11-oximyl-16-aza-(3,5-difluorofenyl)-17-trinor-PGD₂



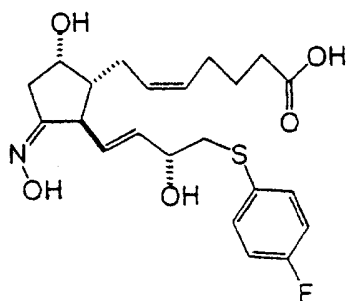
Příklad 19

11-oximyl-16-(2-fluorofenylthio)-17-trinor-PGD₂ methylester

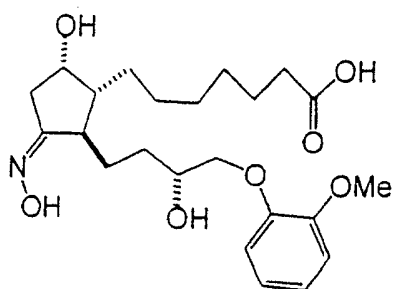
Příklad 20

11-oximyl-16-(4-fluorofenoxy)-16-tetranor-PGD₂ ethylester

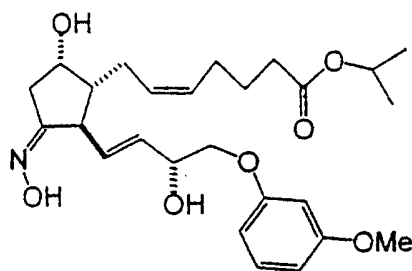
Příklad 21

11-oximyl-16-(4-fluorofenylthio)-16-tetranor-PGD₂

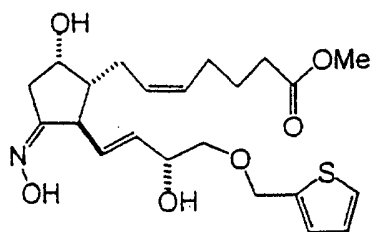
Příklad 22

11-oximyl-16-(2-methoxyfenoxy)-16-tetranor-PGD₂

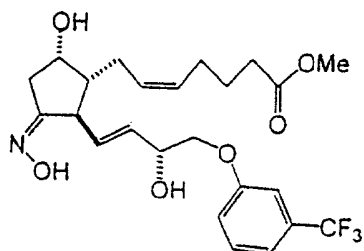
Příklad 23

11-oximyl-16-(3-methoxyfenoxy)-16-tetranor-PGD₂ isopropylester

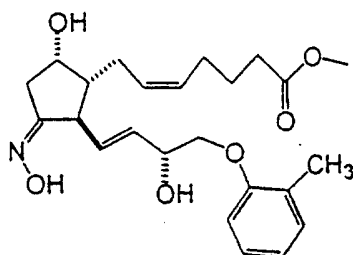
Příklad 24

11-oximyl-17-oxo-(2-methyl-thienyl)-18-dinor PGD₂ methylester

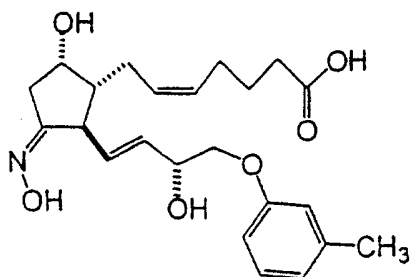
Příklad 25

11-oximyl-16-((3-trifluoromethyl)phenoxy)-16-tetranor PGD₂ methylester

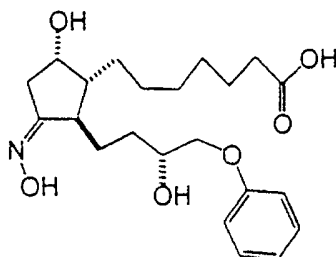
Příklad 26

11-oximyl-16-(2-methylphenoxy)-16-tetranor PGD₂ methylester

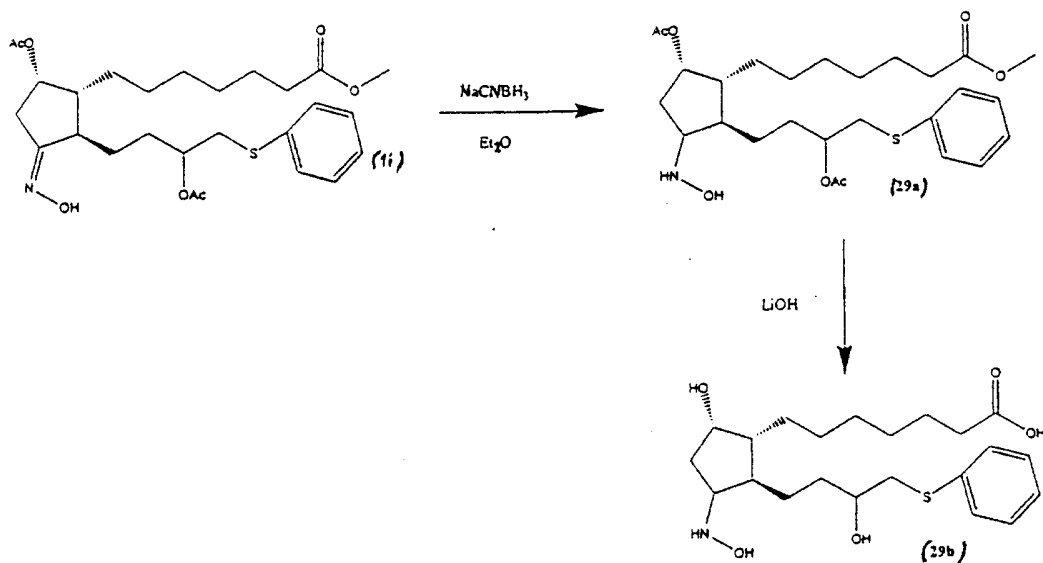
Příklad 27

11-oximyl-16-(3-methylphenoxy)-16-tetranor PGD₂

Příklad 28

11-oximyl-16-fenoxy-16-tetranor PGD₂

Příklad 29

Příprava 11-oximyl-13,14-dihydro-16-fenylthio-16-tetranor PGD₁α (29b):

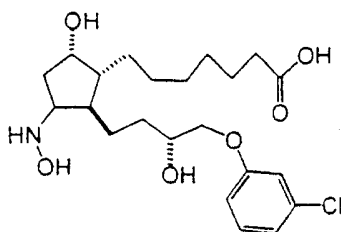
Sloučenina 1i z příkladu 1 je zpracována s kyanoborohydridem sodným ve směsi THF : kyselina octová (1:1). Reakce může probíhat po dobu 2 hodin. Reakční směs je prudce zchlazena s 1N HCl a dvakrát promyta solným roztokem. Organická vrstva je vysušena (MgSO₄) a redukována pod tlakem. Výsledný olej je chromatografován užitím 30% směsi ethylacetát : hexan. Příslušné frakce byly sloučeny a redukovány za tvorby žlutého oleje, sloučeniny 29a. Nechránění je dovršeno metodami popsanými výše za vzniku 29b.

Příklady 30 až 34

Příklady 30 až 34 jsou v podstatě připraveny stejnými postupy jak je popsáno v příkladu 29, kromě jiných výchozích materiálů. V běžně užívaných metodách můžeme změnit teplotu, tlak, atmosféru, rozpouštědla nebo jiné reaktanty. Dodatečně běžně užívané metody můžou použít chránící skupiny k blokování reakce nebo vzrůstu výtěžku. Všechny takové modifikace mohou být snadno uskutečněny metodami běžně užívanými v organické chemii a tedy bez použití vynálezu.

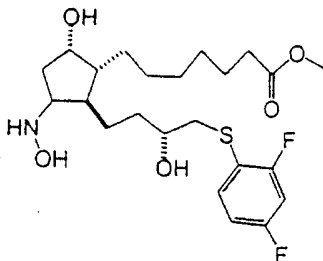
Příklad 30

11-hydroxylamin-13,14-dihydro-16-(3-chlorofenoxy)-16-tetranor-PGD₁

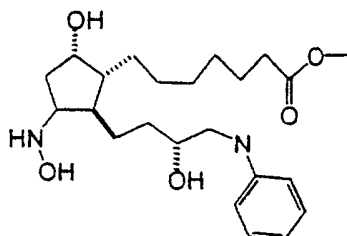


Příklad 31

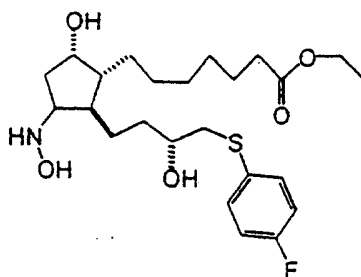
11-hydroxylamin-13,14-dihydro-16-(2,4-difluorofenylthio)-16-tetranor-PGD₁ methylester



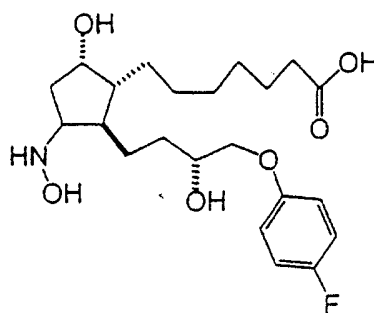
Příklad 32

11-hydroxylamin-13,14-dihydro-16-aminofenyl-16-tetranor-PGD₁ methylester

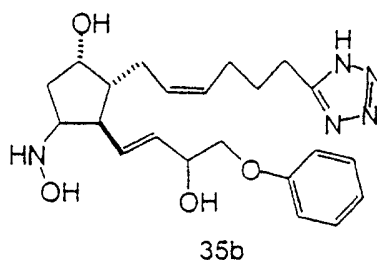
Příklad 33

11-hydroxylamin-13,14-dihydro-16-(4-fluorofenylthio)-16-tetranor-PGD₁ ethylester

Příklad 34

11-hydroxylamin-13,14-dihydro-16-(4-fluorofenoxy)-16-tetranor-PGD₁

Příklad 35

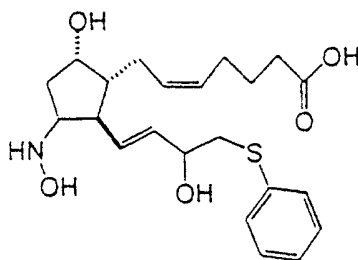
11-hydroxylamin-16-fenoxy-16-tetranor-1-tetrazolyl PGD₂

11-oximyl-16-fenoxy-16-tetranor-1-tetrazolyl PGD₂ je připraven v podstatě stejnými metodami, jak je popsáno v příkladu 16, nahrazením tetrazolyl fosfoniové soli za karboxylát a fenyl za *o*-fluorofenyl. K této sloučenině 35a je přidán kyanoborohydrid sodný (1,5 ekv.) ve směsi kyselina octová : tetrahydrofuran (1:1). Reakce je monitorována metodou TLC. Po dokonalé spotřebě výchozího materiálu je reakce zředěna vodou a dokonale extrahována s EtOAc za vzniku hydroxylaminu.

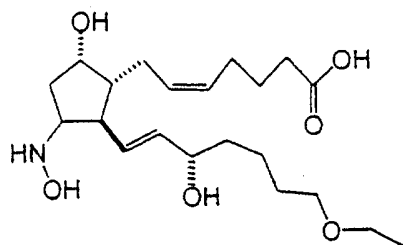
Příklady 36 až 40

Příklady 36 až 40 jsou v podstatě připraveny stejnými postupy, jak je popsáno v příkladu 35, kromě jiných výchozích materiálů. V běžně užívaných metodách můžeme změnit teplotu, tlak, atmosféru, rozpouštědla nebo jiné reaktanty. Dodatečně běžně užívané metody můžou použít ochranné skupiny k blokování reakcí nebo vzrůstu výtěžku. Všechny takové modifikace mohou být snadno uskutečněny metodami běžně užívanými v organické chemii a tedy bez použití vynálezu.

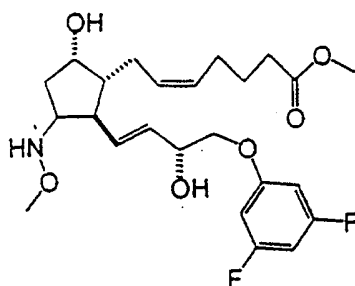
Příklad 36

11-hydroxylamin-16-fenylthio-16-tetranor-PGD_{2a}

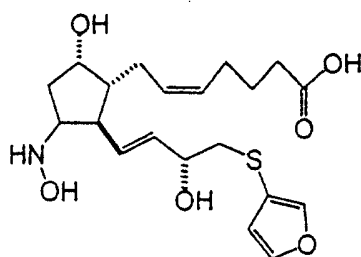
Příklad 37

11-hydroxylamin-20-ethoxy-PGD_{2a}

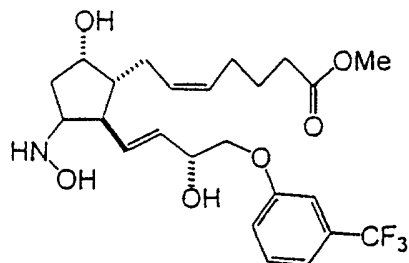
Příklad 38

11-methoxylamin-16-(3,5-difluorofenoxy)-16-tetranor PGD_{2a}

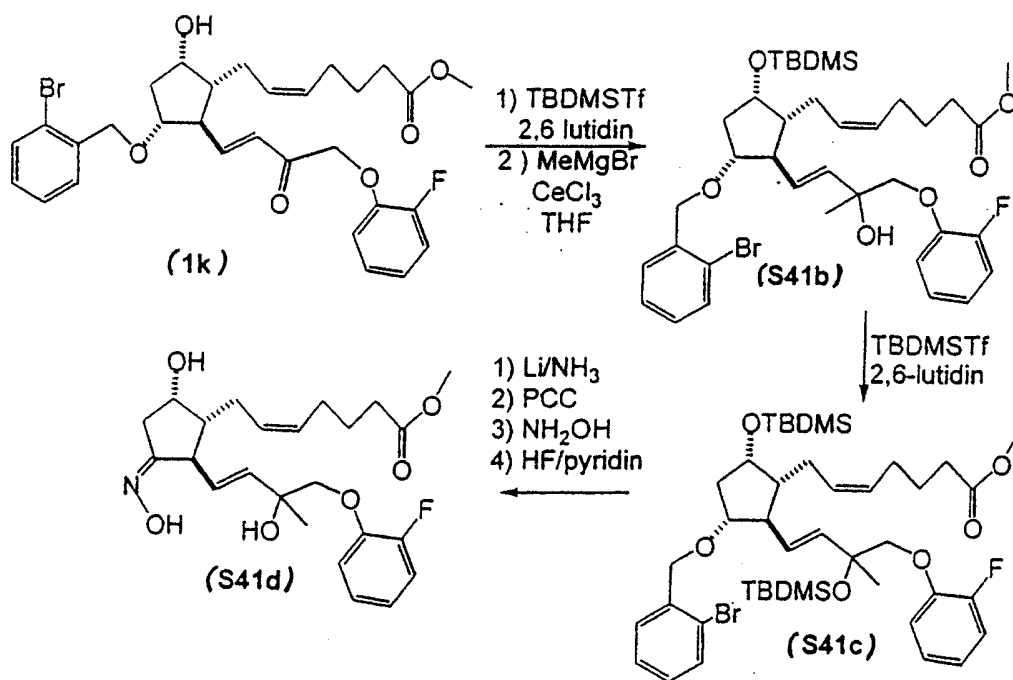
Příklad 39

11-hydroxylamin-16-(3-thiofuranyl)-17-trinor-PGD_{2a}

Příklad 40

11-hydroxylamin-16-((3-trifluormethyl)phenoxy)-17-trinor PGD_{2a}

Příklad 41

11-oximyl-15-methyl-16-2-fluorophenoxy-17-trinor-PGD₂ methylester

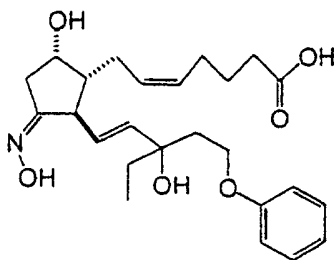
Sloučenina 16k z příkladu 16 je rozpuštěna ve vysušeném toluenu a k ní jsou přidány 1,2 ekv. TBDMSOTf a 1,5 ekv. 2,6-lutidinu. Standardně zpracovaný výtěžek TBDMS-chráněné verze 16k, který je rozpuštěn v THF. Přidavkem methylcerium nukleofilu (asi 1,5 ekv.) (např. chlorid ceričitý zprostředkovaný nukleofilní adicí: T. Imamoto, et. al., „Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Using Cerium Metal or Organocerium (III) Reagents“ *J.Org.Chem.* Vol. 49 (1984) p. 3904-12, T. Imamoto, et al., „Reactions of Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride“, *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 111 (1989) p. 4392-98, a reference citované v nich) vzniká produkt S41c, který je po přečištění rozpuštěn v kapalném amoniaku, pak je přidáno dostatečné množství lithia kovu, nechránění je proveden benzyletherem. Po přečištění nechráněného produktu S41c je sloučenina kondenzována s hydroxylaminem, jak je popsáno v příkladu 1 za vzniku titulní sloučeniny S41d.

Příklady 42 až 43

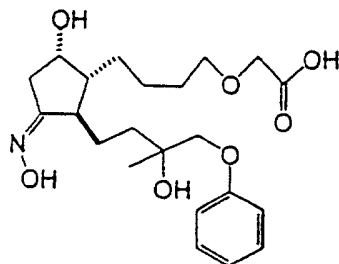
Příklady 42 až 43 jsou v podstatě připraveny stejnými postupy, jak je popsáno v příkladu 41, kromě jiných výchozích materiálů. V běžně užívaných metodách můžeme změnit teplotu, tlak, atmosféru, rozpouštědla nebo jiné reaktanty. Dodatečně běžně užívané metody můžou použít chránící skupiny k blokování reakce nebo vzrůstu výtěžku. Všechny takové modifikace mohou být snadno uskutečněny metodami běžně užívanými v organické chemii a tedy bez použití vynálezu.

Příklad 42

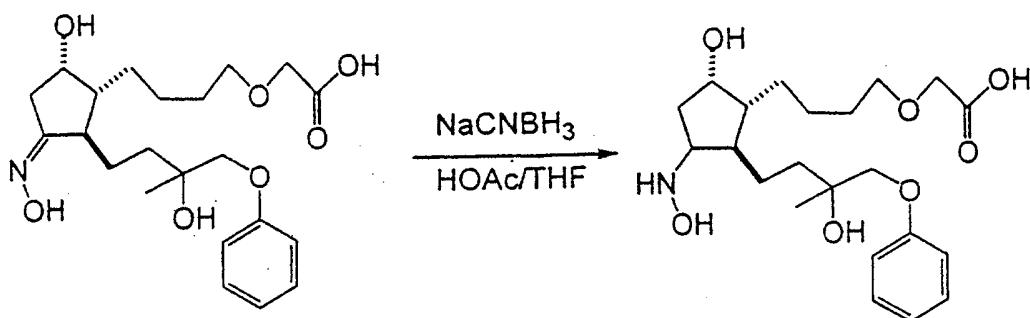
11-oximyl-15-ethyl-17-fenoxy-18-dinor-PGD₂



Příklad 43

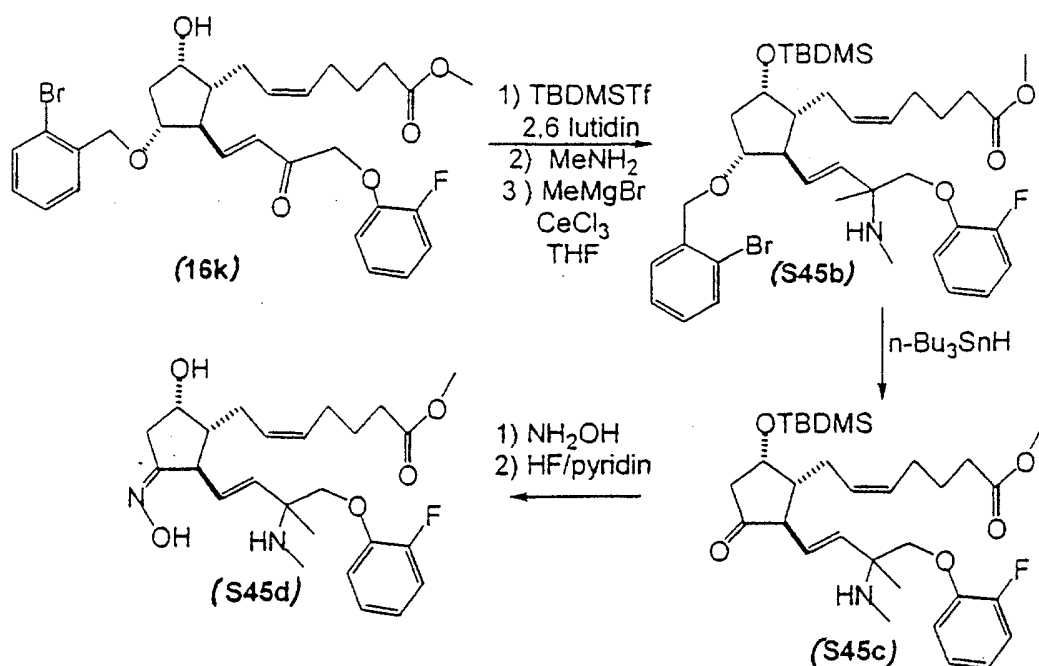
3-oxo-11-oximyl-13,14-dihydro-15-methyl-16-fenoxy-16-tetranor-PGD₁α

Příklad 44

3-oxo-11-hydroxylamin-13,14-dihydro-15-methyl-16-fenoxy-16-tetranor-PGD₁α

Do 50 ml baňky s kulatým dnem je přidán 3-oxo-11-oximyl-13,14-dihydro-15-methyl-16-fenoxy-17-trinor-PGD₂ (z příkladu 43) a kyanoborohydrid sodný (1,5 ekv) ve směsi (1:1) kyselina octová : tetrahydrofuran. Reakce je monitorována metodou TLC. Po dokonalé spotřebě výchozího materiálu je reakce zředěna vodou, pH je upraveno na 3,0 a důkladně extrahována s EtOAc za vzniku titulního hydroxylaminu obsahujícího PGF analog.

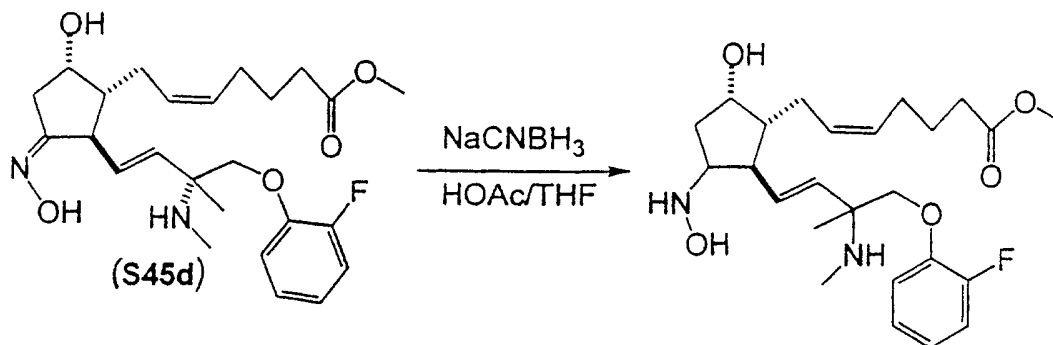
Příklad 45

11-oximyl-15-methyl-15-deoxy-15-methamino-16-2-fluorofenoxy-16-tetranor-PGD₂
methylester

Sloučenina 16k z příkladu 16 je rozpuštěna ve vysušeném THF. K ní je přidáno TBDMSTf (1,2 ekv.) a 2,6-lutidinu (1,5 ekv.). Standardně zpracované výtěžky TBDMS-chráněné verze 16k, která je rozpuštěna v THF a kondenzována s methylaminem za vzniku meziproductu iminu. Přidavkem methylcerium nukleofilu (asi 1,5 ekv.) (např. chlorid ceričitý zprostředkovaný nukleofilní adicí: T. Imamoto, et. al., „Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Using Cerium Metal or Organocerium (III) Reagents“, *J.Org.Chem.* Vol. 49 (1984) p. 3904-12, T. Imamoto, et al., „Reactions of Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride“, *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 111 (1989) p. 4392-98, a reference citované v nich) vzniká produkt S45b, který je po přečištění rozpuštěn v THF, pak je přidáno přiměřené množství tri-*n*-butylcín hydridu a účinnou oxidací je odstraněn benzylether. Po přečištění S45c je kondenzován s hydroxylaminem, jak je popsáno v příkladu 16, za vzniku titulní sloučeniny S45d.

Příklad 46

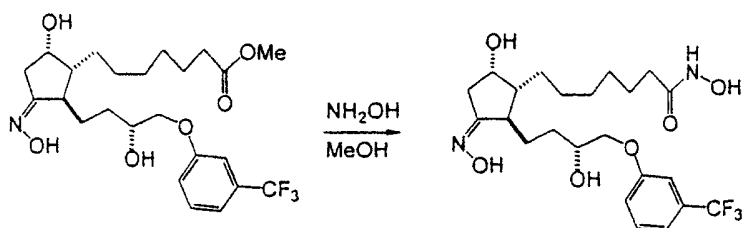
11-hydroxylamin-15-methyl-15-deoxy-15-methylamin-16-2-fluorofenoxy-16-tetranor-PGF_{2α} methylester



50 ml baňka s kulatým dnem je naplněna 11-oximyl-15-methyl-15-deoxy-15-methamino-16-o-fluorophenoxy-17-trinor-PGD₂ methylesterem (příklad 45) a kyanoborohydridem sodným (1,5 ekv.) ve směsi kyselina octová a tetrahydrofuran (1:1). Reakce je monitorována metodou TLC. Po dokonalé spotřebě výchozího materiálu je reakce zředěna vodou, dokonale extrahována s EtOAc za vzniku hydroxylaminu obsahující PGF analog.

Příklad 47

Příprava 11-oximyl-13,14-dihydro-16-((3-trifluoromethyl)fenoxy)-16-tetranor-PGD1 1-hydroxamové kyseliny:



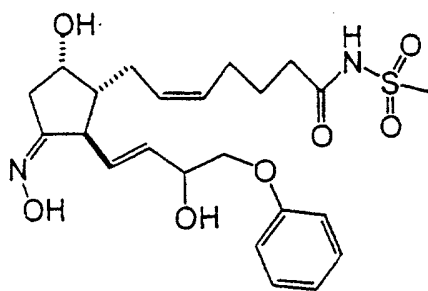
Do v sušicím plameni umístěné 25 ml baňky s kulatým dnem a magnetickým míchadlem je přidán 11-oximyl-13,14-dihydro-16-((3-trifluoromethyl)phenoxy)-17-trinor-PGD₁ methylester (příklad 12) (1,0 ekv.) v methanolu. K tomuto roztoku je přidán hydroxylamin v methanolu (1,25 ekv.). Roztok je míchán po dobu 18 hodin. Roztok je pak zpracován s 1N HCl a třikrát extrahován ethylacetátem. Organická vrstva je promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým MgSO₄, filtrována a koncentrována pod redukčním tlakem. Zbytek je přečištěn chromatograficky za vzniku 11-oximyl-13,14-dihydro-16-((3-trifluoromethyl) phenoxy)-16-tetranor-PGD₁-hydroxamové kyseliny.

Příklad 48

Příklad 48 je v podstatě připraven stejnými postupy, jak je popsáno v příkladu 47, kromě jiných výchozích materiálů. V běžně užívaných metodách můžeme změnit teplotu, tlak, atmosféru, rozpouštědla nebo jiné reaktanty. Dodatečně běžně užívané metody můžou použít chránící skupiny k blokování reakce nebo vzrůstu výtěžku. Všechny takové modifikace mohou být snadno uskutečněny metodami běžně užívanými v organické chemii a tedy bez použití vynálezu.

Příklad 48

11-oximyl-16-fenoxy-17-trinor-PGD₂ 1-N-methansulfonamid



Složení směsi předmětného vynálezu zahrnuje bezpečné a účinné množství předmětných sloučenin a farmaceuticky přijatelných nosičů. Pojem „bezpečné a účinné množství“ znamená takové množství sloučenin, které způsobí pozitivní změny stavu léčeného pacienta a nezpůsobí nežádoucí vedlejší účinky. Bezpečné a účinné množství sloučenin se bude měnit v závislosti na podmínkách léčby, na stáří a fyziologickém stavu léčeného pacienta, přísnosti a trvání léčby, na farmaceutické přijatelnosti používaných nosičů a podobných faktorech dle znalostí a odborných posudků ošetřujících lékařů.

Kromě toho sloučeniny a směsi předmětného vynálezu obsahují farmaceuticky přijatelné nosiče. Termínem „farmaceuticky přijatelné nosiče“ je míněno jedno nebo více slučitelných pevných nebo kapalných výplňových ředidel nebo zapouzdření látek, které jsou vhodné k podávání. Termínem „slučitelný“ je zde míněna schopnost jednotlivých složek směsi smísit se tak, že spolu jednotlivé složky nereagují a vzájemně nepůsobí tak, že by redukovaly farmaceutickou účinnost látky. Farmaceuticky přijatelné nosiče musí mít ovšem dostatečně vysokou čistotu a přiměřeně nízkou toxicitu.

Látky, které mohou být farmaceuticky přijatelnými nosiči, jsou sacharidy jako je laktosa, glukosa a sacharosa; škroby jako je kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty jako jsou natrium-karboxymethylcelulóza, ethylcelulóza, acetátcelulóza; slad; želatina; pevná maziva jako je stearová kyselina, stearat hořečnatý, síran vápenatý; rostlinné oleje jako je arašidový olej, bavlníkový olej, sesamový olej, olivový olej, kukuřičný olej; polyoly jako je propylenglykol, glycerin, sorbitol, manitol a polyethylenglykol; alginová kyselina; emulgátory jako je Tweens®; smáčecí prostředky jako je natrium-laurylfosfát; barviva; aromatizační prostředky; stabilizátory; antioxidanty; konzervační prostředky; pyrogen-volná voda; izotonický fyziologický roztok; fosfátem pufrované roztoky a jiné.

Volba farmaceuticky přijatelných nosičů používaných společně se sloučeninami je stanovena na základě látek podávaných jako léky. Sloučeniny přítomného vynálezu mohou být podávány systematicky. Způsoby podávání léků jsou transdermální, perorální, parenterální, intranasální, topikální.

Vhodné množství sloučenin podávaných k léčbě je testováno na zvířatech. Nejčastěji k tomuto účelu slouží neporušené a vaječníků zbavené krysy a psi.

Preferovaná jednotka dávky formována pro injekční způsob podávání zahrnuje sterilní roztoky vody, fyziologický roztok nebo jejich směsi. PH roztoku je upraveno na hodnotu přibližně 7,4. Vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče pro místní aplikaci zahrnují jejich použití v pleťové vodě, krému, gelu a podobně. Jestliže je sloučenina podávána perorálně, preferuje se podávání ve formě tablet, kapslí a podobně. Farmaceuticky přijatelné nosiče vhodné k přípravě dávek

určených pro perorální podávání jsou dobře známy v technice. Jejich výběr je sekundárně závislý na chuti, ceně, stabilitě apod. Tyto kritéria však nejsou smyslem tohoto vynálezu.

Metody použití

Sloučeniny přítomného vynálezu jsou používány k léčbě mnoha lékařských onemocnění např. oční onemocnění, hypertenze, kontrola plodnosti, krvácení z nosu, neurogenní onemocnění, onemocnění trávicího traktu, kožní onemocnění a osteoporosa.

Sloučeniny přítomného vynálezu jsou používány k vzrůstu (1) kostního objemu a trabeculárního čísla skrze tvorbu kostních trámečků, (2) kostní hmoty, zatímco je udržován normalizovaný poměr kostních obratlů, (3) tvorby v endostálním povrchu bez odstranění kosti ze skutečné kůry.

Také tyto sloučeniny jsou používány k léčbě a prevenci kostních onemocnění.

Preferované způsoby podávání léků určených k léčbě kostních onemocnění jsou transdermální a intranasální. Jiné preferované způsoby podávání léků jsou rektální, sublinguální a perorální.

Rozsah dávky sloučenin pro systematické podávání léků je přibližně od 0,01 do 1000 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti, lépe od přibližně 0,1 do 100 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti, nejlépe od 1 do 50 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti na den. Transdermální dávky byly navrženy na základě technik známých v metodách techniky farmakokinetiky a transdermálních přípravků tak, aby dosahovaly podobné serové nebo plasmové hladiny. Plasma hladiny systematického podávání jsou očekávány v rozsahu od 0,01 do 100 ng/ml, lépe od 0,05 do 50 ng/ml a nejlépe od 0,1 do 10 ng/ml. Tyto dávky jsou založeny na každodenním používání léků, týdně a měsíčně nahromaděné dávky mohou být užity k určení klinických potřeb.

Dávkování může být založeno na léčeném pacientovi, podmínkách léčby, příslosti podmínek léčby, způsobu podávání léků atd., aby bylo dosaženo požadovaného efektu.

Sloučeniny přítomného vynálezu jsou také používány ke snížení nitroočního tlaku. Také jsou tyto sloučeniny používány k léčbě zeleného zákalu. Preferovaný způsob podávání léků pro léčbu zeleného zákalu je místní.

Složení a metody příkladů

Následující příklady vysvětlují předmět vynálezu. Následující složení a příklady metod nelimitují vynález, ale dávají rady, jak připravit a použít sloučeniny, směsi sloučenin a metody

vynálezu. V každém případě jiné sloučeniny bez vynálezu mohou být nahrazeny např. sloučeninami uvedenými níže, které vykazují podobné účinky. Odborný praktický lékař ocení, že příklady poskytují návod a mohou být různě pozměněny v závislosti na podmínkách léčby a typu pacientů.

Příklad A

Farmaceutické směsi ve formě tablet jsou připravovány konvenčními metodami, jako je míchání a přímé zahušťování a jsou formulovány následovně:

Složka, přísada	Množství (mg na tabletu)
Sloučenina z příkladu 1	5
Mikrokrystalická celulosa	100
Škrobový glykolát sodný	30
Stearát hořečnatý	3

Podáváme-li tablety jedenkrát denně ústy podstatně vzroste kostní objem u pacientů trpících osteoporozou.

Příklad B

Farmaceutické směsi v kapalně formě jsou připravovány konvenčními metodami a jejich složení je formulováno následovně:

Přísada, složka	Množství
Sloučenina z příkladu 32	1 mg
Fosfát pufovaný fyziologickým roztokem	10 ml
Methylparaban	0,05 ml

Když je 1,0 ml směsi uvedeného výše podáváno jedenkrát denně podkožně, dochází k podstatnému zvýšení kostního objemu u pacientů trpících osteoporozou.

Příklad C

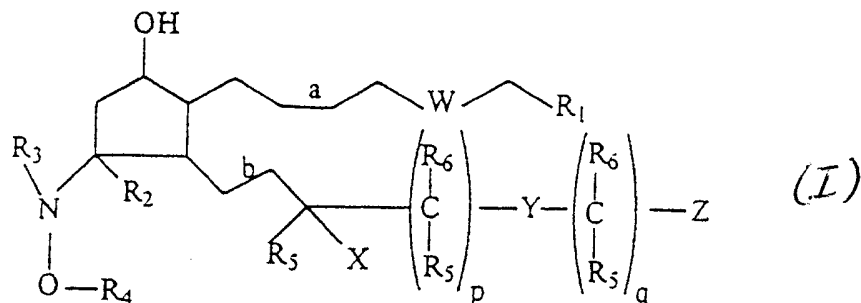
Aktuální farmaceutické směsi určeny pro snížení nitroočního tlaku jsou připravovány konvenčními metodami a jejich složení je formulováno následovně:

Přísada	Množství (w %)
Sloučenina z příkladu 1	0,004
Dextran 70	0,1
Hydroxypropylmethylcelulosa	0,3
Chlorid sodný	0,77
Chlorid draselný	0,12
Ethylendiamintetraoctová kyselina (EDTA)	0,15
Benzalkonium chlorid	0,01
HCl nebo NaOH	pH 7,2 až 7,5
Čištěná voda	p.a. k 100 %

Zatímco důkladné ztělesnění předmětu vynálezu bylo popsáno, mohlo by být samozřejmé, že tyto odborné metody běžně užívané v technice mohou dostát různých změn a modifikací bez odloučení ducha vynálezu. V přiložených nárocích bylo v úmyslu pokrýt všechny modifikace, které jsou zahrnuty v tomto vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina mající strukturu: I :



se vyznačuje tím, že

- R_1 je CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_7 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_7$ nebo tetrazol; vyznačován tím, že tento R_7 je alkyl, heteroalkyl, monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh, monocyklický aromatický kruh nebo monocyklický heteroaromatický kruh;
- W je O , NH , S , $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ nebo $(\text{CH}_2)_m$, vyznačováno tím, že m je celé číslo od 0 do přibližně 3;
- R_2 je H a R_3 je H nebo nižší alkyl nebo R_2 a R_3 společně tvoří kovalentní vazbu;
- R_4 je H , alkyl, heteroalkyl, monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh, monocyklický aromatický kruh nebo monocyklický heteroaromatický kruh;
- každé R_5 je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující H , CH_3 a C_2H_5 ;
- X je NHR_8 nebo OR_8 vyznačován tím, že každé R_8 je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující H , acyl, alkyl, heteroalkyl, monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh, monocyklický aromatický kruh, nebo monocyklický heteroaromatický kruh;
- každé R_6 je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující H , CH_3 , C_2H_5 , OR_8 a NHR_8 ;
- Y je O , NHR_8 , S , $\text{S}(\text{O})$ nebo $\text{S}(\text{O})_2$ za předpokladu, že žádný uhlík nemá víc než jeden připojený heteroatom;
- Z je H , methyl, monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh, monocyklický aromatický kruh nebo monocyklický heteroaromatický kruh, bicyklický karbocyklický alifatický kruh, bicyklický heterocyklický alifatický kruh,

bicyklický aromatický kruh nebo bicyklický heteroaromatický kruh, za předpokladu, že Y je S, S(O) nebo S(O)₂ a Z je H, a q je alespoň 1;

j) a a b jsou nezávisle vybrána ze skupiny obsahující jednoduchou vazbu, cis dvojnou vazbu a trans dvojnou vazbu;

k) p je celé číslo od 1 do 5, q je celé číslo od 0 do 5 a p+q je od 1 do 5 a

optický izomer, diastereoizomer, enantiomer výše uvedené struktury nebo farmaceuticky přijatelná sůl nebo biohydrolyzovatelný amid, ester nebo imid;

2. Sloučenina podle nároku 1 se vyznačuje tím, že R₁ je CO₂H, C(O)NHOH, CO₂R₇, C(O)NHS(O)₂R₇ nebo tetrazol.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 se vyznačuje tím, že R₄ a R₅ jsou každý H a X je OH;

4. Sloučenina podle některého z předchozích nároků se vyznačuje tím, že p+q je 1 nebo 2 a Z je monocyklický aromatický kruh nebo monocyklický heteroaromatický kruh.

5. Sloučenina podle nároku 1, 2 nebo 3 se vyznačuje tím, že p+q je 3 až 5 a Z je H nebo methyl.

6. Sloučenina podle některého z předchozích nároků se vyznačuje tím, že W je (CH₂)₁.

7. Sloučenina podle některého z předchozích nároků se vyznačuje tím, že a je cis dvojná vazba a b je trans dvojná vazba.

8. Použití sloučeniny podle některého z předchozích nároků se vyznačuje výrobou léků určených pro léčbu kostních onemocnění u lidí i jiných savců.

9. Způsob použití podle nároku 8 se vyznačuje tím, že kostním onemocněním je méně osteoporóza.

10. Použití sloučenin podle některého z předchozích nároků se vyznačuje výrobou léků určeného pro léčbu zeleného zákalu u lidí i jiných savců.